Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

BESTIMMUNG DER BASALEN-, PENTAGASTRIN-, SEKRETIN- UND CAERULEINSTIMULIERTEN MAGENSÄURESEKRETION AN GÖTTINGER MINIATURSCHWEINEN NACH GASTRIC BYPASS

-Tierexperimentelle Studie-

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

RÜDIGER SCHEMMINGER
aus Lautlingen

1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536524_0010

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

BESTIMMUNG DER BASALEN-, PENTAGASTRIN-, SEKRETIN- UND CAERULEINSTIMULIERTEN MAGENSÄURESEKRETION AN GÖTTINGER MINIATURSCHWEINEN NACH GASTRIC BYPASS

-Tierexperimentelle Studie-

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

RÜDIGER SCHEMMINGER
aus Lautlingen

1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. G. Breucha
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Jedrychowski

Die Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit wurden an der tierexperimentellen Abteilung der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen durchgeführt und durch die großzügige Unterstützung von

Herrn Prof. Dr. L. KOSLOWSKI

ermöglicht.

Besonderen Dank schulde ich

Herrn Priv. Doz. Dr. G. BREUCHA,

der mein Interesse für dieses Thema geweckt hat, für die Überlassung des Themas, die Durchführung der Operationen und die jederzeit gewährte fachliche Unterstützung.

Gedankt sei an dieser Stelle auch dem Personal des Magenfunktionslabors der Chirurgischen Klinik für die Beratung und Unterstützung in Laborfragen, den Schwestern der Chirurgischen Universitätsklinik zu Tübingen für ihre Hilfe bei der Durchführung der Operationen und besonders auch den Tierpflegern der tierexperimentellen Abteilung.

In Dankbarkeit:

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	ADIPOSITAS	2
2.1.	Definition	2
2.2.	Ätiologie und Klassifikation	2
2.3.	Begleit- und Folgeerkrankungen	4
2.4.	Therapie	4
2.4.1.	Allgemein	4
2.4.2.	Chirurgische Therapie	5
2.4.2.1.	Indikationen	5
2.4.2.2.	Kontraindikationen	5
2.4.2.3.	Prinzipien	6
2.4.2.4.	Behinderung der oralen Nahrungsaufnahme	6
	Die intermaxilläre Verdrahtung	6
2.4.2.5.	Reduktion der Resorptionsfläche	7
	Der jejunocolische Bypass	7
	Der jejunoileale Bypass	8
2.4.2.6.	Erzeugung einer gezielten Malabsorption	10
	Der biliopankreale Bypass	10
2.4.2.7.	Reduktion des Magenvolumens	12
	Der gastrojejunale Bypass	12
	Die Gastroplasty	15
2.5.	Problemstellung	19
3.	Magensekretion	21
3.1.	Allgemein	21
3.2.	Morphologie	21
3.2.1.	Kardia	21
3.2.2.	Fundus-Corpus	21
3.2.3.	Pylorus	22
3.2.4.	Wachstum und Regeneration	22
3.2.5.	Innervation und Blutversorgung	22
3.2.6.	Magenschleimhautbarriere	23
3.3.	Untersuchungsmethoden der Magensekretion	23

Seite

3.3.1. Untersuchungsmodelle 23
3.3.2. Untersuchungsmethoden am Menschen 24
3.3.2.1. Standardisierte Magensaftanalyse 24
3.3.2.2. Intragastrische pH-Telemetrie 24
3.3.3. Untersuchungsmethoden bei Versuchstieren .. 25
3.4. Messung der Magensekretion 25
3.4.1. Basalsekretion: BAO 25
3.4.2. Stimulierte Sekretion: MAO, PAO 26
3.5. Zusammensetzung des Magensaftes 26
3.5.1. Therorien der Sekretion 26
3.5.1.1. Zwei-Komponenten-Hypothese 27
3.5.1.2. Rückdiffusionstheorie 27
3.6. Sekretion anorganischer Substanzen 28
3.6.1. Salzsäure 28
3.6.2. Elektrolyte 29
3.6.3. Wasser 29
3.7. Sekretion organischer Substanzen 30
3.7.1. Pepsinogene und Pepsine 30
3.7.2. Magenschleim 30
3.7.3. Intrinsic-factor 30
3.8. Kontrolle der Magensekretion 31
3.8.1. Stimulation der Magensaftsekretion 31
3.8.1.1. Gastrin 31
3.8.1.2. Azetylcholin 32
3.8.1.3. Histamin 33
3.8.2. Beziehung zwischen maximaler Säuresekretion und Anzahl der Belegzellen 34
3.8.3. Rolle der Durchblutung 34
3.8.4. Stimulation während der Sekretionsphasen .. 34
3.8.4.1. Zephale Phase 35
3.8.4.2. Gastrische Phase 35
3.8.4.3. Intestinale Phase 35
3.8.5. Hemmung der Magensekretion 36
3.8.5.1. Zentralbedingte Hemmung 36
3.8.5.2. Antrale Hemmechanismen 36
3.8.5.3. Duodenal lokalisierte Hemmechanismen 37

Seite

4. MATERIAL UND METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN 38

4.1. Tiere und Tierhaltung 38

4.1.1. Versuchstiere 38
4.1.1.1. Tiere mit gastrojejunalem Bypass 38
4.1.1.2. Tiere mit Gastroplasty 39
4.1.1.3. Kontrolltiere 39
4.1.2. Magen- und Dünndarmfistelung 39
4.1.3. Tierhaltung 39

4.2. Verwendete Substanzen 40

4.2.1. Pentagastrin 41
4.2.1.1. Allgemeines 41
4.2.1.2. Dosierung 41

4.2.2. Sekretin 41
4.2.2.1. Allgemeines 41
4.2.2.2. Wirkungen 42
4.2.2.3. Klinische Anwendung 42
4.2.2.4. Dosierung 43

4.2.3. Caerulein 43
4.2.3.1. Allgemeines 43
4.2.3.2. Wirkungen 44
4.2.3.3. Klinische Anwendung 44
4.2.3.4. Dosierung 44

4.3. Versuchsdurchführung 45

4.4. Bestimmungsgrößen und Berechnungen 46

Seite

5. ERGEBNISSE 47

5.1. Volumensekretion 47
5.1.1. Basalsekretion 47
5.1.2. Pentagastrinstimulierte Sekretion 48
5.1.3. Sekretinstimulierte Sekretion 48
5.1.4. Caeruleinstimulierte Sekretion 48

5.2. Säuresekretion 49
5.2.1. Basalsekretion 50
5.2.2. Pentagastrinstimulierte Sekretion 51
5.2.3. Sekretinstimulierte Sekretion 52
5.2.4. Caeruleinstimulierte Sekretion 53

6. DISKUSSION 56

7. ZUSAMMENFASSUNG 61

8. TABELLEN 62

9. LITERATURVERZEICHNIS 66

1. EINLEITUNG

Übergewicht wurde zu einem zunehmenden Problem der Bevölkerung in den Industriestaaten. Wie verbreitet die Fettsucht in Deutschland ist,zeigen 1971 durchgeführte Untersuchungen der LVA Württemberg von TOVATT und GERCKE. Bei Rentenerhebungen hatten 55% der Frauen und 44% der Männer ein Übergewicht von mehr als 10% nach der BROCA - Formel (142). Bezogen auf die Gesamtbevölkerung der BRD schätzt man, daß mindestens 30% übergewichtig sind (177).

Die Zunahme des Übergewichtes ist am leichtesten mit der " Alimentären Theorie " von WIRTHS (176) zu belegen: Die Kalorienzufuhr betrug 1948 2290 Kcal/ Person/ Tag und stieg bis 1971/72 auf 2999 Kcal/Tag, während sich gleichzeitig der Anteil der Schwerarbeiter, für die eine Kalorienaufnahme von rund 3000 Kcal/ Tag angemessen ist, verringerte und 1972 weniger als 1 % der Bevölkerung betrug (142).

Der Energiebedarf des in unserer heutigen Gesellschaft überwiegenden körperlichen Leichtarbeiters beträgt nur ca. 2400 Kcal/ Tag. So kam es in unserer Bevölkerung zu einem zunehmenden Missverhältnis zwischen steigender Kalorienaufnahme und sinkendem Kalorienbedarf, das sich in einer Zunahme der Übergewichtigen äußert (142).

Ohne den einzelnen übergewichtigen oder fettsüchtigen Menschen und alle mit seiner Krankheit verbundenen Leiden zu vergessen, beweist schon allein der volkswirtschaftliche Gesichtspunkt (die Kosten für medizinische Rehabilitation stiegen seit 1956 von 446 Millionen DM bis 1975 auf über 11,2 Milliarden DM), daß der Therapie beziehungsweise der Prophylaxe der Adipositas und ihrer Begleit - und Folge - krankheiten größte Bedeutung zukommt (142).

2. ADIPOSITAS

2.1. Definition

Es bereitet Schwierigkeiten, für jeden Menschen und jedes Alter ein "Normal"- oder "Ideal"- Gewicht anzugeben. Verschiedene Formeln wurden aufgestellt, um eine Beziehung zwischen Körpergröße und Körpergewicht herzustellen (81). Die älteste und bis heute noch am meisten benutzte Formel stellte BROCA 1868 auf (19). Heute ziehen wir von den mit seiner Formel ermittelten Werten für Frauen 15 % und für Männer 10 % ab, und nähern uns damit den Werten, die wir den Idealgewichtstabellen amerikanischer Lebensversiche - rungsgesellschaften entnehmen können (81).
Überschreitungen des größen- , alters- und geschlechtsabhängigen Idealgewichtes um mehr als 20% gelten heute allgemein als Kriterium für eine bestehende Adipositas (153).

2.2. Ätiologie und Klassifikation

Niemand wird adipös, ohne dass er nicht mehr Kalorien zu sich nimmt, als er tatsächlich verbraucht. Die Ursachen dieser gestörten Energiebilanz scheinen sehr vielfältig, und die ursächliche Bedeutung der verschiedenen Faktoren ist zu einem großen Teil noch unbekannt.
Folgende Klassifikation spiegelt die verschiedenen möglichen Faktoren, die Ursache einer Fettsucht sein können.

Klassifikation der Fettsucht (148):

A. Ätiologisch
   1. Hypothalamische Störungen
      a) Tumoren
      b) Entzündungen
      c) Trauma und chirurgische Schädigung
      d) Funktionelle Veränderungen, die eine Hyperinsulinämie verursachen

Klassifikation der Fettsucht (Fortsetzung) :

2. Endokrine Störungen
   a) Glucocorticoid-Überschuß (Morbus Cushing)
   b) Schilddrüsenunterfunktion
   c) Hypophysenunterfunktion
   d) Hypogonadismus (Klinefelter)
   e) Hyperinsulinismus
3. Genetische Faktoren
   a) Vererbte Veranlagung zur Fettsucht
   b) Genetische Syndrome, die mit Fettsucht einhergehen
      - Prader-Willi-Syndrom
      - Alstroms-Syndrom
      - Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom
      - Morgani-Morell-Syndrom
      - Down-Syndrom
      - Pseudo-Hypoparathyroidismus
4. Ernährungsbedingte Faktoren
   a) Säuglingsernährung
   b) Kinderernährung
5. Medikamente
   a) Phenothiazine
   b) Insulin
   c) Corticosteroide
   d) Cyproheptidine
   e) Trizyklische Antidepressiva

B. Anatomisch
1. Erhöhte Fettzellzahl (Kindheitsadipositas)
2. Hypertrophe Fettzellen (Erwachsenenadipositas)

C. Beitragende Faktoren
1. Familiäre Einflüsse
2. Körperliche Inaktivität
3. Ess-Verhalten
4. Sozioökonomische Faktoren
5. Erziehungsbedingte Faktoren
6. Kulturell-ethnische Faktoren
7. Psychologische Faktoren

2.3. Begleit- und Folgeerkrankungen

Zumindest die Hälfte der Adipösen leidet, wie Untersuchungen von BERGER (153) zeigen, neben der Verminderung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit insbesondere an Atemnot, Herzbeschwerden und Schmerzen in Wirbelsäule und Gelenken. Neben den erwähnten Beschwerden begünstigt die Adipositas noch eine große Zahl von Krankheiten (92, 142, 148, 153).
Davon sind besonders zu erwähnen :

- Hypertonie
- Herzinsuffizienz
- Coronare Herzerkrankungen und Herzinfarkt
- Degenerative Skeletterkrankungen
- Arteriosklerose
- Diabetes mellitus
- Gallensteine

2.4. Therapie

2.4.1. Allgemein

Symptomatologie der Fettsucht, ihre Begleit- und Folgekrankheiten und ihr erhöhtes Mortalitätsrisiko sind eindeutige Indikationen für eine Therapie (82, 148, 153).
Für das Ziel, eine Gewichtsreduktion durch Beeinflussung der Kalorienbilanz, stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung (148) :

1. Beeinflussung der Kalorienaufnahme
   - Reduktionsdiäten
   - Null-Diät
   - Andere Diätformen
   - Appetitzügler
   - Biguanide
   - Operative Verfahren
2. Beeinflussung des Kalorienverbrauchs
   - Steigerung der körperlichen Aktivität
   - Verkürzung der Schlafdauer
   - Schilddrüsenhormone

2.4.2. Chirurgische Therapie

KREMEN (101) begründete vor nahezu 30 Jahren die chirurgische Therapie der krankhaften Adipositas.
Diese Therapieform basierte auf 2 Prämissen :

1. Die extreme Fettsucht ist eine schwere Krankheit, die durch ihre ungünstigen Folgeerkrankungen die Lebenserwartung wesentlich verkürzt.
2. Eine langfristige medizinische Behandlung ist meist unbefriedigend.

Man kann diese Verfahren grundsätzlich ablehnen, da sie nicht die primäre Ursache behandeln. Dies geschieht jedoch bei den konservativen Verfahren auch nicht. Fernziel ist, die jeweilige primäre Ursache der Fettsucht zu finden und dann eine exakte, kausale Therapie einzuleiten. Da man jedoch die großen Probleme der extrem Übergewichtigen nicht mißachten kann, muß man mit optimierten chirurgischen Verfahren bis dahin Linderung verschaffen (82).

2.4.2.1. Indikationen für eine chirurgische Therapie sind (123, 153, 159, 160) :

- Das Körpergewicht liegt bei Männern mindestens 50% und bei Frauen mindestens 80% bis 100% über dem Idealgewicht.
- Die Fettsucht muß essentiell nahrungsabhängig und therapieresistent sein.
- Soziale Indikationen
- Hyperlipidämie und weitere Begleit- und Folgeerkrankungen der Adipositas

2.4.2.2. Als Kontraindikationen gelten (123, 159, 160) :

- Endokrin bedingte Adipositas
- Schwerwiegende organische Störungen, wie Leber- und Herzschäden, Dünn- und Dickdarmerkrankungen
- Psychische Erkrankungen

2.4.2.3. Prinzipien

Verschiedene operative Verfahren stehen inzwischen zur Verfügung, um eine Gewichtsreduktion zu erreichen. Dabei wird eine verminderte Kalorienaufnahme erstrebt durch:

1. Behinderung der oralen Nahrungsaufnahme
   Operation: - Intermaxilläre Verdrahtung
2. Reduktion der Resorptionsfläche
   Operation: - Jejunocolischer Bypass
   - Jejunoilealer Bypass
3. Erzeugung einer gezielten Malabsorption
   Operation: - Biliopankrealer Bypass
   - Biliointestinaler Bypass
4. Reduktion des Magenvolumens
   Operation: - Gastrojejunaler Bypass
   - Gastroplasty
   - Magenunterteilung
   - Magenfaltung

2.4.2.4. Behinderung der oralen Nahrungsaufnahme

Die intermaxilläre Verdrahtung, wie sie in der Kieferchirurgie bei der Behandlung von traumatischen und iatrogenen Kieferfrakturen Anwendung findet, kann auch zur chirurgischen Therapie der Fettsucht verwendet werden.
Ernstzunehmende Komplikationen sind nicht zu erwarten. Aus Gründen der Kariesprophylaxe sollte vor der Schienung eine Fluor-Touchierung der noch vorhandenen Zähne erfolgen.
Im Falle der Regurgitation von Mageninhalt besteht erhöhte Aspirationsgefahr. Die Patienten müssen mit Flüssignahrung oder passierter Kost ernährt werden.
Der wesentliche Nachteil der mandibulomaxillären Verdrahtung besteht darin, daß der Großteil der Patienten nach anfänglichem befriedigendem Gewichtsverlust schnell wieder das Ausgangsgewicht erreicht (145).

2.4.2.5. Reduktion der Resorptionsfläche

Der jejunocolische Bypass:
1956 anastomosierte PAYNE 40 cm proximales Jejunum End-zu-Seit mit dem Quercolon (siehe Abb. 1).
Der jejunocolische Bypass wurde auf Grund schwerer Nebenwirkungen wie Leberversagen, Elektrolytmangelerscheinungen und therapieresistenter Durchfälle bald verlassen (135,136). Daraufhin wurde von PAYNE und DE WIND der jejunoileale Bypass entwickelt.

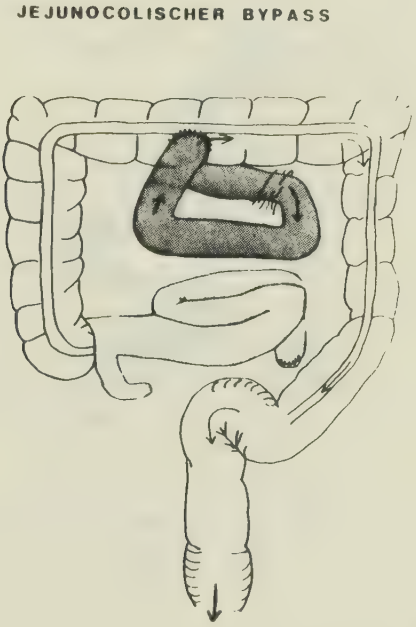


Abbildung 1: Schematische Darstellung des jejunocolischen Bypass nach PAYNE

Der jejunoileale Bypass:

Der jejunoileale Bypass wird in verschiedenen Modifikationen durchgeführt„ die sich durch die in der Passage verbleibende Darmlänge, das Längenverhältnis von proximalem Jejunum zum distalen Ileum und die Art der Dünndarmausschaltung unterscheiden.
PAYNE (136) anastomosierte 35 cm proximales Jejunum 10 cm oral der Ileozäkalklappe End-zu-Seit (siehe Abb. 2), während SCOTT (158, 159, 160) eine End-zu-End Anastomose ausführte (siehe Abb. 3).

JEJUNOILEALER BYPASS NACH PAYNE

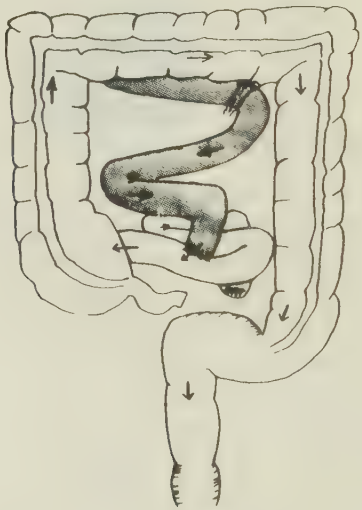


Abbildung 2 zeigt eine Darstellung des jejunoilealen Bypass nach PAYNE und DE WIND.

JEJUNOILEALER BYPASS
NACH SCOTT

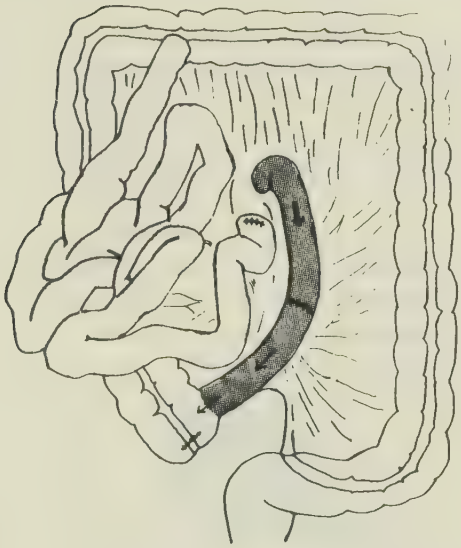


Abbildung 3 : Darstellung des jejunoilealen Bypass nach SCOTT

Die günstigsten Ergebnisse erzielte SCOTT mit einer in der Passage belassenen Dünndarmlänge von 50 cm, wobei 30 cm auf das proximale Jejunum und 20 cm auf das distale Ileum entfielen (158).
Als therapeutische Erfolge des jejunoilealen Bypass werden neben der befriedigenden Gewichtsabnahme (3, 8, 50, 164) eine Blutdrucksenkung bei Hypertonikern (46, 136), eine Verminderung der Serum- Cholesterin-, Triglycerid- und Lipid-Werte (8, 136, 159, 160, 163) und eine Verbesserung der Glukosetoleranz beschrieben.

Es kann jedoch bei fortgesetzter massiver Kalorienzufuhr im Rahmen eines Adaptationsvorganges der noch in der Passage verbliebenen Dünndarmsegmente nach anfänglichem Gewichtsverlust wieder zu einem Gewichtsanstieg kommen (55).
Die wesentlichen Nachteile des jejunoilealen Bypass sind, neben der hohen postoperativen Frühkomplikationsrate, nach GRIFFEN bis 48% (8, 50, 58, 86, 158, 159, 160, 164), mit einer Frühletalität von 0,9 bis 3% (8, 160), die ernstzunehmenden Spätkomplikationen: Therapieresistente Durchfälle (3, 8, 58, 86, 116, 158, 159), Elektrolytstörungen (8, 50, 58), Bypass Enteritis (78), Störungen der Leberfunktion bis zum Leberversagen (24, 50, 86, 103), Urolithiasis (3, 24, 129), Nephrocalcinosen (8, 58, 64, 85, 164), sowie chirurgische Spätkomplikationen (66, 118, 136, 155). Bei einer primären Operationsletalität von bis zu 3% (8, 160) und einer Spätletalität von weiteren 3% (8) sind Revisionsfrequenzen von bis zu 20% wegen ungenügender Gewichtsreduktion beschrieben worden (86, 116, 126, 165). Aufgrund nicht beherrschbarer metabolischer Störungen müssen bis zu 23% der jejunoilealen Anastomosen wieder aufgehoben werden (64, 116, 126). Deshalb wird inzwischen der jejunoileale Bypass als Therapie der extremen Fettsucht abgelehnt.

2.4.2.6. Erzeugung einer gezielten Malabsorption

Der biliopankreale Bypass:
Mit dem biliopankrealen- und dem biliointestinalen Bypass wird eine verminderte Kalorienaufnahme durch Erzeugung einer Maldigestion und einer selektiven Malabsorption angestrebt. Die Gewichtsreduktion soll durch eine Malabsorbtion von Fetten erzielt werden. Beim biliopankrealen Bypass wird ein Großteil des Galle- und Pankreasenzym führenden Dünndarms aus der Nahrungspassage herausgenommen (156). Es handelt sich dabei um einen organverstümmelnden Eingriff mit 2/3 Resektion des Magens (157). Der abgesetzte Duodenalstumpf wird verschlossen und das Jejunum ca. 20 cm distal des Treitz'schen Bandes geteilt.

Mit dem abgesetzten Jejunum wird eine antecolische, antiperistaltische Gastroenteroanastomose durchgeführt. Das proximale Ende wird End-zu-Seit an das Ileum angeschlossen (siehe Abb. 4).
Der Ausgangszustand kann bei Aufhebung des Bypass nicht mehr hergestellt werden. Diese Verfahren sollten nicht mehr angewandt werden, da dem positiven Effekt der Gewichtsreduktion, durchschnittlich ca. 30% im ersten Jahr (157), zu große negative metabolische Effekte gegenüberstehen.

BILIOPANKREATISCHER BYPASS

Abbildung 4 zeigt eine Skizze des biliopankreatischen Bypass.

2.4.2.7. Reduktion des Magenvolumens

MASON und ITO (1967) bewirkten eine verminderte Kalorienaufnahme durch Reduktion des Magenvolumens mit dem gastrojejunalen Bypass (108). Der Gedanke wurde weitergeführt durch die Einführung der Gastroplasty und der Magenunterteilung (111, 132). Den drei Verfahren ist gemeinsam, daß ein kleiner proximaler Magenrest vom übrigen Magen quer abgeteilt wird.

Der gastrojejunale Bypass:

Beim gastrojejunalen Bypass wird der Großteil des Magens abgesetzt und die Magendarmpassage durch eine gastrojejunale Anastomse mit dem proximalen Magenteil wieder hergestellt.

GASTROJEJUNALER BYPASS NACH MASON

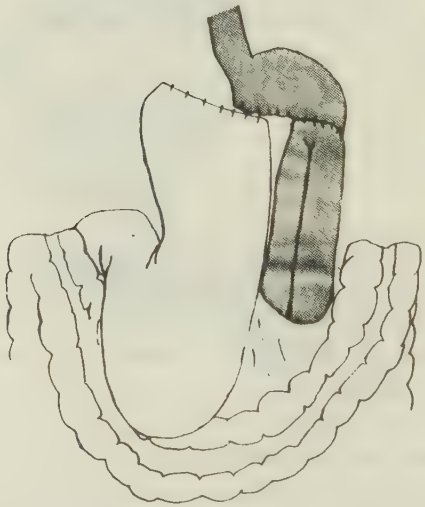


Abbildung 5: Der gastrojejunale Bypass nach MASON

Dies kann durch eine antecolische (siehe Modifikation nach ALDEN in Abb. 6) oder retrocolische (siehe Darstellung des gastrojejunalen Bypass nach MASON in Abb. 5) End-zu-Seit Anastomose (BILLROTH II, 108) oder durch eine retrocolische End-zu-End Anastomose (ROUX, siehe Abb. 7) geschehen.
Der Großteil des Magens bleibt außerhalb der Passage.

GASTROJEJUNALER BYPASS NACH ALDEN

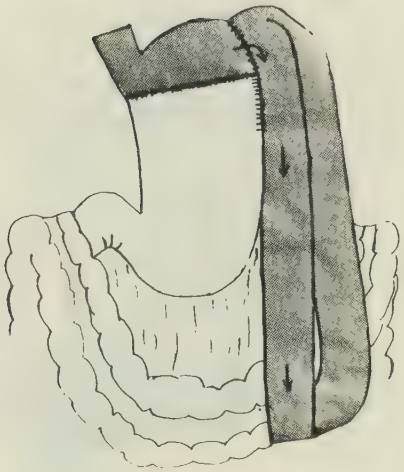


Abbildung 6: Darstellung des gastrojejunalen Bypass nach ALDEN

Bei der Roux-en-y-Modifikation wird das Jejunum abgesetzt und zwischen distalem Teil und proximalen Magenpouch eine retrocolische End-zu-End Anastomose durchgeführt.
Der proximale Teil wird 30 cm distal dieser Gastroenterostomie End-zu-Seit mit dem Jejunum anastomosiert (siehe Abbildung 7).

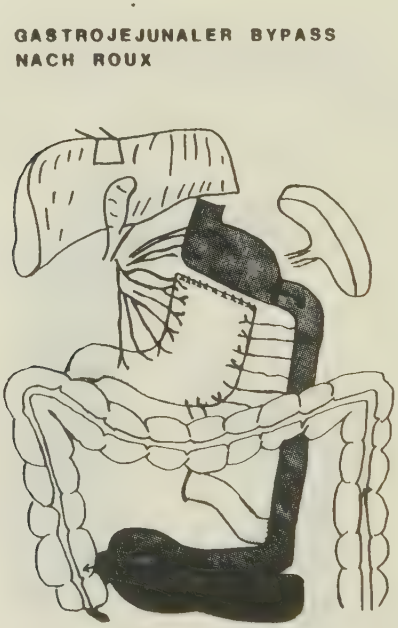


Abbildung 7: Modifikation des Gastric Bypass nach ROUX

Die Gastroplasty:

Bei der von MASON 1971 erstmals angewandten Gastroplasty erfolgt ebenfalls eine quere Unterteilung des Magens in ein kleines proximales Nahrungsreservoir unter Belassung eines großkurvaturseits gelegenen, fingergroßen gastro-gastralen Stomas (siehe Abb. 8, III).

Abbildung 8: Gastroplasty nach MASON

Die Magenunterteilung, nach dem gleichen Prinzip wie die Gastroplasty, ist durch die Einführung von Klammernähapparaten möglich geworden. Durch Entfernung zweier benachbarter Klammern in der Mitte des Nähapparates erhält man eine Unterteilung des Magens mit einer englumigen Verbindung zwischen proximalem und distalem Magenteil (siehe Gastroplasty nach PACE in Abbildung 9).

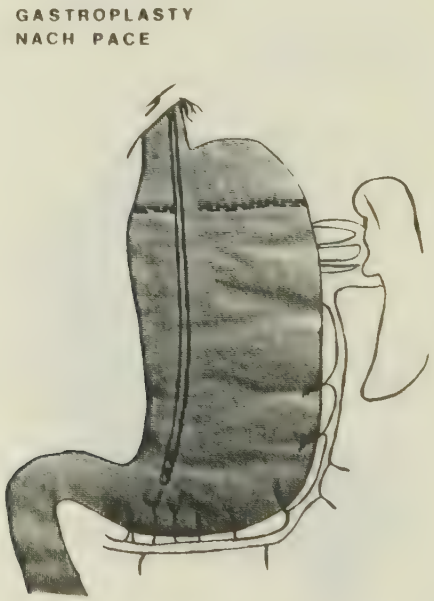


Abbildung 9 zeigt eine Darstellung der Magenunterteilung nach PACE.

Das Ausmaß der Gewichtsreduktion ist bei allen drei Verfahren direkt abhängig von dem Fassungsvermögen des proximalen Magenrestes und der Weite der Anastomose beziehungsweise der gastrogastralen Verbindung (77, 90, 109, 111). Das Pouchvolumen soll nicht mehr als 60 ml (79, 112, 123, 138) und der Stomadurchmesser nicht mehr als 12 mmm betragen (90, 109, 123, 138). Bei diesen Werten ist das Risiko von Anastomosenobstruktionen und daraus resultierendem Erbrechen relativ gering (90, 109), während gleichzeitig die Gewichtsreduktion in durchaus annehmbaren Grenzen verläuft (109, 111).
Die Gewichtsreduktion beim gastrojejunalen Bypass und bei der Gastroplasty ist sehr befriedigend (3, 70, 111, 132). Eine Normalisierung der Blutdruckwerte (111), des Blutzukkerprofils (3, 111, 140) und des Fettstoffwechsels (111) ist nicht so dokumentiert wie beim jejunoilealen Bypass.
Der Gastric Bypass weist eine wesentlich geringere postoperative Frühkomplikationsrate (ca. 23%) und Frühletalität (ca. 2%) auf als der jejunoileale Bypass (25). Am häufigsten leiden die Patienten unter postprandialer Übelkeit und Erbrechen (3, 58, 109, 111), Dumping-Beschwerden (3, 123) und einer Reflux-Gastritis (25, 123).
Da es sich beim Gastric Bypass um einen Oberbaucheingriff mit Eröffnung des Magens handelt, kommen subphrenische Abszesse (25, 77, 123, 138), Pneumonien (138), Unterlappenatelektasen (25, 70, 138) und Splenektomien iatrogener Genese (3, 70) gehäuft vor.
Die anastomosenbedingte Komplikation Nahtinsuffizienz (25, 58, 109, 112, 138) und die sich daraus entwickelnde Peritonitis (109, 112) ist hauptsächlich verantwortlich für die postoperative Mortalität von ca. 3% (109).
Die postoperativen Spätkomplikationen sind fast ausschließlich durch Veränderungen bedingt, die den Magen betreffen. Dazu gehören therapieresistentes Erbrechen (58, 70, 111, 123, 138), Übelkeit (58, 111, 123), Dumping-Beschwerden (3, 123), Blutungen und Ulcera an Anastomose, proximalem und distalem Magen und Duodenum (3, 23, 77, 83, 109, 110,

111, 113, 138), Sprengung der Klammernaht (25, 123), Reflux-Gastritis (25, 123), Anastomosenstenose (25, 109, 123, 138) und ungenügender Gewichtsverlust (70, 113, 138). Bedingt durch niedrigere Revisionsfrequenzen ist die Rehospitalisationsquote mit 9 bis 12% (3, 123) wesentlich geringer als beim jejunoilealen Bypass.

Diese Gegenüberstellung zeigt, daß die gewichtsreduzierenden Operationen am Magen in ihrer optimierten Form den übrigen Verfahren vorzuziehen sind. Innerhalb dieser Gruppe kann die Frage nach der besten Operationsmethode noch nicht abschließend beantwortet werden, da Langzeitbeobachtungen über die Gastroplasty noch ausstehen. Die Gastroplasty bietet gegenüber dem gastrojejunalen Bypass den Vorteil der einfacheren und schnellen Operationsmethode (132, 138). Der Eingriff in den Verdauungsapparat ist wesentlich geringer und die Methode erscheint physiologischer, wenn man diesen Ausdruck hier überhaupt verwenden darf. Über mögliche Spätkomplikationen kann noch keine Aussage gemacht werden, doch waren die Frühkomplikationen bisher gering und die noch zu erwartenden Störungen dürften sich nicht sehr von den verschiedenen Modifikationen des gastrojejunalen Bypass unterscheiden (132).

2.5. Problemstellung

In der chirurgischen Therapie der krankhaften Fettsucht finden die gewichtsreduzierenden Operationen am Magen, der gastrojejunale Bypass und die Gastroplasty aufgrund der beschriebenen Vorzüge eine zunehmende Anwendung (3, 70, 86, 109, 111, 132, 138). Da Langzeitbeobachtungen noch ausstehen, sind wesentliche Fragen bezüglich der pathophysiologischen Veränderungen nach diesen Operationen nicht ausreichend beantwortet. Da beim gastrojejunalen Bypass und der Gastroplasty keine nennenswerte Reduktion der Belegzell-, G-Zell und Hauptzellmasse erfolgt, drängen sich insbesondere Fragen hinsichtlich der Säure-, Gastrin- und Pepsinsekretion auf. Zudem steht beim gastrojejunalen Bypass das Gastrin sezernierende Antrum außerhalb der Nahrungspassage.
Über die Säuresekretion nach gastrojejunalem Bypass liegen lediglich zwei Untersuchungen vor, während über die Sekretion nach Gastroplasty noch keine Mitteilungen vorliegen. MASON (110) und HUSEMANN (83) fanden im distalen beziehungsweise im proximalen Magenteil eine deutliche Reduktion der basalen und stimulierten Säuresekretion. Obwohl sich der Verdacht auf eine postoperative Hyperchlorhydrie nicht zu bestätigen schien, waren diesbezügliche Fragen offen geblieben.
Im Rahmen einer Tierversuchsreihe sollten deshalb die Sekretionsverhältnisse im distalen Magenteil untersucht werden. Dazu wurde die Basalsekretion sowie die Sekretion nach Stimulation mit Pentagastrin, Sekretin und Caerulein ermittelt. Die beiden Hormone Sekretin und Caerulein wurden in den Versuch aufgenommen, da neben der Magensäure- auch eine Pepsinbestimmung durchgeführt wurde und gleichzeitig über eine Duodenalfistel die Pankreas- und Gallensekretion ermittelt wurde. Die Pepsin- und Lipasebestimmungen finden in dieser Arbeit jedoch keine Berücksichtigung.

Durch die Bestimmung der Säuresekretion sollten inbesondere folgende Fragen beantwortet werden:
Zum einen sollte ein möglicher Kausalzusammenhang für Ulcera an Anastomose, proximalem Magenteil und Duodenum, deren Häufigkeit mit 1,5 bis 2,9% angegeben wird (3, 23, 77, 83, 109, 110, 111, 113, 138), überprüft werden. Für diese Ulcera wird ein gestörter negativer Feed-back-Mechanismus zwischen Säure- und Gastrinsekretion verantwortlich gemacht. Durch den Verlust der Säuresekretionsfähigkeit im distalen Magenteil soll eine Hypergastrinämie und dadurch eine Hyperchlorhydrie im proximalen Magenrest verursacht werden. Diese Hyperchlorhydrie wird für mögliche Ulcera an der gastrojejunalen Anastomose und im proximalen Magenrest verantwortlich gemacht. Unterstützt wurden diese Untersuchungen durch Serumgastrinbestimmungen (MEY, 117).
Zum anderen sollte die Frage nach dem Ulcusrisiko im distalen Magenteil infolge einer möglichen Hyperchlorhydrie in diesem Magenpouch geklärt werden.

3. MAGENSEKRETION

3.1. Allgemein

Die Regulation der Magensäuresekretion ist einer der komplexesten Vorgänge im Körper (53). Nach einem klassischen Schema wird die Magensekretion in basale (interdigestive) und stimulierte (digestive) Phasen unterteilt. Die digestive Periode wird weiter unterteilt in cephale, gastrische und intestinale Phasen, je nach der Lokalisation des Stimulus.
Früher wurde für die cephale Phase nervöse Erregung, für die gastrische und intestinale überwiegend hormonelle Stimulation verantwortlich gemacht. Heute wissen wir, daß alle drei Phasen sowohl nervöse, als auch hormonelle Anteile haben, die einander potenzieren und reduzieren. Dieses Phänomen der Potenzierung ist eine der bemerkenswertesten Erscheinungen bei der Regulation der Magensekretion (62). Nervus Vagus und die gastrointestinalen Hormone beeinflussen gegenseitig die Regulation der Magensekretion (53).

3.2 Morphologie

Am Magen werden drei verschiedene Bereiche abgegrenzt, die jeweils mit typischen Drüsen und Zellen ausgekleidet sind (100).

3.2.1. Kardiabereich

Ein schmaler Ring distal des gastroösophagealen Übergangs mit tubulären, stark verzweigten und geschlängelten Drüsen, die vorwiegend Schleim- und nur wenig Pepsin- und Salzsäure produzierende Zellen enthalten.

3.2.2. Fundus-Corpus-Bereich

Er umfaßt 75% der gesamten Magenmukosa. Die Drüsenschläuche verlaufen leicht geschlängelt und sind von vier verschiedenen Zelltypen ausgekleidet, die elektronenmikroskopisch charakteristische Strukturen aufweisen.

Zelltypen:
- Schleimproduzierende Nebenzellen
- Säureproduzierende Belegzellen
- Pepsinproduzierende Hauptzellen
- Argentaffine (enterochromaffine) Zellen

3.2.3. Pylorusbereich

Er macht 15 bis 20% der gesamten Schleimhautoberfläche aus. Im mittleren Drittel der Antrummukosa lassen sich gastrinproduzierende G-Zellen durch Immunofluoreszenz nachweisen (114). Die Pylorusdrüsen, einfache verzweigte, tubuläre Drüsen enthalten nur wenig Belegzellen und sezernieren hauptsächlich einen alkalischen Schleim sowie Elektrolyte.

3.2.4. Wachstum und Regeneration der Schleimhaut

Das Oberflächenepithel der Magenschleimhaut wird durch Desquamation älterer Zellen und durch mitotische Teilung von Zellen am Grunde der Magengrübchen ständig erneuert (125). Die turn-over Zeit der Schleimhautzellen liegt bei 2 bis 6 Tagen.

3.2.5. Innervation und Blutversorgung des Magens

Die parasympathische Innervation erfolgt durch Zweige der anterioren und posterioren Vagusstämme (26). Die präganglionären efferenten Fasern des Vagus bilden Synapsen mit den Ganglien des myenteralen Auerbachschen Plexus und des submukösen Meisnerschen Plexus. Die postganglionären Fasern der intramuralen Plexus innervieren die sekretorischen Zellen und sind an der Vermittlung lokaler, intramuraler Reflexe beteiligt.

Die sympathische Innervation erfolgt über die 6. bis 10. Spinalnerven, die hauptsächlich im Ganglion Coeliacum endigen. Von dort erreichen die postganglionären Fasern den Magen. Die meisten dieser Fasern begleiten die Magenarterien und durchflechten sich innerhalb der Magenwand mit Vagusfasern. Das autonome Nervensystem des Magens schließt auch afferente Fasern ein, auf denen viszerale Schmerzempfindungen und vago-vagale Reflexe geleitet werden, welche die Magensekretion beeinflussen.

Die Blutversorgung erfolgt durch Teile der drei Äste des Truncus coeliacus:
Die A. gastrica dextra und A. gastroduodenalis aus der A. hepatica communis,
die A. gastroepiploica sinistra und Aa. gastricae breves aus der A. lienalis und
die A. gastrica sinistra.

3.2.6. Die Magenschleimhautbarriere

Darunter versteht man die Eigenschaft der Magenschleimhaut, den schnellen Durchtritt von Wasserstoffionen vom Magenlumen ins Interstitium, sowie die rasche Diffusion von Natriumionen in umgekehrter Richtung zu verhindern (35, 36). Die Schleimhautschranke kann durch verschiedene Substanzen (z.B. konzentrierte Säure) geschädigt werden (35). Wenn die Schleimhautbarriere geschädigt ist, können Wasserstoffionen durchtreten, d.h. Säure dringt in die Schleimhaut ein und aus geschädigten Mastzellen wird Histamin freigesetzt. Histamin stimuliert die Säuresekretion und verursacht eine Vasodilatation (33). Die Läsionen der Schleimhautschranke sind normalerweise reversibel. Nach schweren und wiederholten Schädigungen können aus den Mukosaschäden schließlich Gastritiden und Ulcera entstehen (35).

3.3. Untersuchungsmethoden der Magensekretion

3.3.1. Untersuchungsmodelle

Das ideale Modell zum Studium der Magensekretion wäre der "in situ" befindliche Magen einer bewußtseinsklaren Versuchsperson, der reinen Magensaft ohne Vermengung mit anderen Sekreten oder Nahrung enthält. Am intakten Magen können jedoch nicht alle Mechanismen studiert werden, die das Sekretionsmuster beeinflussen. Es sind verschiedene Präparationen entwickelt worden, die man in "in vivo"- und "in vitro"-Modelle unterteilen kann. Die "in vivo"- Methoden können weiter unterteilt werden in solche, bei denen nicht narkotisierte oder narkotisierte Versuchstiere verwendet werden.

3.3.2. Untersuchungsmethoden am Menschen

3.3.2.1. Standardisierte Magensaftanalyse

Das Standardverfahren zur Untersuchung der sekretorischen Funktion des menschlichen Magens stellt das Einführen eines Magenschlauches via Nase oder Mund in den Magen dar. Die Spitze des Schlauches soll möglichst an der tiefsten Stelle des Magens zu liegen kommen. Der Magensaft wird kontinuierlich abgesaugt und Volumen, pH-Wert, Salzsäure-, Pepsin- u. Elektrolyt-Konzentration können bestimmt werden. Die größten Nachteile dieser Methode bestehen in der unvollständigen Sammlung des Magensekrets durch Verlust ins Duodenum, sowie in der Verunreinigung des Magensaftes durch Speichel, Galle-, Pankreas- und intestinales Sekret. Der Verlust von Magensekret ins Duodenum kann durch Infusion nicht absorbierbarer Farbstoffe oder radioaktiver Isotope durch einen zweiten Schlauch in den Magen abgeschätzt werden. Es hat sich gezeigt, daß die kontinuierliche Absaugung maximal 90% des sezernierten Magensekrets fördert (45). Die Verunreinigung durch Speichel kann durch das Einlegen von Watterollen vor die Ausführungsgänge der großen Speicheldrüsen und einen Speichelsauger, wie er in der zahnärztlichen Praxis Anwendung findet, vermindert werden. Ein Reflux von Dünndarminhalt in den Magen kann durch Verwendung einer Magen-Duodenal-Sonde mit Gummiballon zwischen der im Duodenum und im Magen gelegenen Öffnung verhindert werden. Diese standardisierte Magensaftanalyse erlaubt nicht, das Verhalten des Magensaftes nach einer Standardmahlzeit zu untersuchen.

3.3.2.2. Intragastrische Titration

FORDTRAN und WALSH gaben eine Methode zur Bestimmung der Säuresekretion des Magens nach einer Mahlzeit im intakten Magen an (47). Dabei wird kontinuierlich die Menge einer Bikarbonatlösung gemessen, die im Magen einen bestimmten, vorher gewählten pH-Wert konstant hält. Die pH-empfindliche HEIDELBERGER Kapsel hat zuerst NÖLLER (128) verwandt. Dann haben andere Untersucher, besonders aus der Arbeitsgruppe um DEMLING (40) die Magensäuresekretion nach

Stimulation gemessen. Zwischen der Messung der Magensäuresekretion durch intragastrische pH-Telemetrie und den durch konventionelle Absaugtechnik gewonnenen Ergebnissen besteht eine gute Korrelation (45).

3.3.3. Untersuchungsmethoden bei Versuchstieren

Schon im 18. Jahrhundert wurde über Magensekretionsuntersuchungen bei Tieren berichtet (133, 134). BLONDLOT und R. HEIDENHAIN führten ihre Untersuchungen vor allem an Hunden mit Magenfisteln durch (68). Seitdem sind Magenfisteln in Tierexperimenten häufig verwendet worden. Magenfisteln erlauben Untersuchungen des intakten Magens mit normal erhaltener Innervation. Einfache Magenfisteln können zu Studien der postprandialen Magensekretion nicht verwandt werden. Zu diesem Zwecke müssen einzelne Abschnitte des Magens als sogenannte Nebenmägen (Pouch) vom Hauptteil des Magens isoliert werden.

Man unterscheidet 3 Typen von Pouches im Bereich des Fundus:

a) Durch den N. Vagus innervierte Nebenmägen (PAWLOW-Pouch) (133, 134)
b) Nicht mehr vom Vagus, aber noch mit intakten sympathischen Fasern innervierte Nebenmägen (HEIDENHAIN-Pouch) (68).
c) Der vollständig denervierte oder transplantierte Pouch (FARREL, IVY, 44, 89).

3.4. Messung der Magensekretion

3.4.1. Basalsekretion

Die basale Säuresekretion wird beim Menschen normalerweise nach nächtlichem Fasten gemessen. Sie zeigt erhebliche Schwankungen von Proband zu Proband. Die Basalsekretion beeinflussende Faktoren sind circadianer Rhythmus der Säuresekretion, basale Gastrinfreisetzung, Vagotonus und intestinale Inhibitoren (10, 115, 121).
Das Basalsekret wird meist in vier 15-Minuten Fraktionen abgesaugt.

Außerdem kann auch eine nächtliche 12-Stunden-Basalsekretion gemessen werden. Als Basalsekretion wird nach allgemeiner Übereinkunft der "basal acid output" (BAO), ausgedrückt in mvalH^+/h, bezeichnet. Die quantitative Bestimmung der Basalsekretion informiert über das Ausmaß der endogenen Dauerstimulation (131).

3.4.2. Stimulierte Sekretion

In der Terminologie der stimulierten Magensäuresekretion herrscht einige Verwirrung. Die höchste beobachtete Säuresekretion wird am besten ermittelt durch den "peak acid output" (PAO) während der ersten Stunde nach Applikation des Stimulus, indem man die beiden aufeinanderfolgenden Perioden addiert, die die höchste Säureausschüttung aufweisen. Bei 15-Minuten Portionen wird die maximale 30-Minuten-Sekretion mit 2 multipliziert, damit aus Gründen der Vergleichbarkeit der PAO in mvalH^+/h angegeben werden kann. Nach BARON (9) wird als "maximum acid output" (MAO) die gesamte Säuresekretion während der ersten Stunde nach Injektion eines sekretionsstimulierten Agens bezeichnet. Die Sekretionsanalyse nach maximaler Stimulation erlaubt die Beurteilung der säuresekretorischen Leistung der Belegzellen und unter physiologischen Bedingungen eine Abschätzung der Belegzellmasse (23, 45, 131).

3.5. Zusammensetzung des Magensaftes

Der Magensaft besteht aus den Sekreten der beschriebenen sekretorischen Zellen. Dieser "reine" Magensaft wird durch verschluckten Speichel, Duodenalsekret oder Nahrung verunreinigt. Außerdem diffundieren Elektrolyte aus dem Magenlumen ins Plasma zurück.

3.5.1. Theorien der Sekretion

Der Magensaft stellt eine komplexe Lösung zweier primärer Komponenten dar :

Eine saure Komponente, die von den Belegzellen produzierte Säure und Wasser enthält.

Eine alkalische Komponente, die aus dem von den Hauptzellen sezernierten Pepsinogen, aus dem Mucus der Nebenzellen sowie Elektrolyten besteht.

3.5.1.1. 2-Komponenten-Hypothese
Seit PAWLOW (134) hat diese Hypothese, die durch HOLLANDER (75) und in neuerer Zeit durch MAKHLOUF et al. (104, 105) weiterentwickelt wurde, die meisten Anhänger. Die Hypothese geht davon aus, daß die Belegzellen Wasserstoffionen mit einer konstanten Konzentration von 170 mvalH^+/l sezernieren. Änderungen der Säurekonzentration des Magensekrets werden durch ein verändertes Verhältnis der sauren Komponente zu der alkalischen Komponente des Magensaftes erklärt.

3.5.1.2. Rückdiffusionstheorie
Diese Hypothese von TEORELL (69, 168) gibt eine Erklärung für den S-förmigen Kurvenverlauf, wenn Chlorid- und Säurekonzentration zueinander in Beziehung gesetzt werden. Nach dieser Theorie ist die primäre Säuresekretion isoton mit dem Plasma. Während des Sekretionsvorganges wird ein Teil der Wasserstoffionen durch die Schleimhaut gegen Natriumionen ausgetauscht. Bei niedrigen Sekretionsraten ist die Rückdiffusion von Wasserstoffionen aus dem Magenlumen ins Plasma größer als die Bewegung von Chloridionen in der umgekehrten Richtung. Mit steigender Azidität wächst die Säure- und Chlorid-Konzentration parallel bis 160-170 mval.

Keine der beiden Hypothesen scheint völlig zuzutreffen (80). Die zwei-Komponenten-Hypothese erfordert eine lineare Relation, während die Rückdiffusionstheorie eine S-förmige Beziehung der Säure- und der Natriumkonzentration im Magensaft verlangt.

3.6. Sekretion anorganischer Substanzen

3.6.1. Salzsäure des Magensaftes

In den Canaliculi der Belegzellen soll die Säurekonzentration 170 mvalH^+/l erreichen (104, 105). Die für die Schaffung eines derart hohen Konzentrationsgradienten notwendige Energie gewinnen die Belegzellen hauptsächlich durch aeroben Stoffwechsel und in geringem Maß auch durch anaerobe Glykolyse.

Nach der "ATP-ase-Theorie" (91) wird die durch Hydrolyse von ATP freigesetzte Energie auf einen Eiweiß-Carrier übertragen, der Protonen gegen einen elektrochemischen Gradienten bewegen kann.

Die "Redox-Mechanismus-Theorie" postuliert das Vorliegen einer extramitochondrialen Oxydation-Reduktion (71). Mit der Oxydation eines Substrates durch eine Dehydrogenase auf einer Seite der Membran werden Protonen zur anderen Seite ohne Beteiligung von ATP freigesetzt.

Über die intracelluläre Kontrolle der Säuresekretion ist wenig bekannt. Die Untersuchungen deuten darauf hin, daß das c-AMP bei der Säuresekretion von Bedeutung zu sein scheint. Eine direkte Beziehung zwischen intracellulärer c-AMP-Konzentration und der Magensekretion konnte nicht nachgewiesen werden. Man nimmt an, daß eine erhöhte intracelluläre c-AMP-Konzentration möglicherweise die Stimulationsmechanismen der Magensäuresekretion auslöst. Die bisher vorliegenden Ergebnisse über die Vermittlerrolle des intracellulären c-AMP bei der physiologischen Stimulation der Magensekretion sind widersprüchlich und erlauben nicht den Schluß, daß c-AMP die Rolle eines "second messenger" bei der hormonellen Stimulation der Belegzellen spielt (4, 17,107, 167).

Die während der Sekretion von Wasserstoffionen in das Blut freigesetzte Menge von Bikarbonat-Ionen, die alkalische Flut, ist direkt proportional zur Menge der sezernierten Säure und kann zur indirekten Abschätzung der Magensäuresekretion während einer Mahlzeit benutzt werden.

3.6.2. Elektrolyte

Die Natriumionenkonzentration im Magensaft ist umgekehrt proportional zur Sekretionsrate und zur Wasserstoffionenkonzentration (104). Das Natrium des Magensaftes stammt aus nicht säureproduzierenden Fundus- und Antrumdrüsen sowie aus Diffusionsvorgängen durch die Magenschleimhaut (80).

Die Kaliumionenkonzentration ist im Magensaft höher als im Plasma. Sie steigt an nach Stimulation mit verschiedenartigen Stimuli, läuft aber danach der Wasserstoffionen-Sekretion parallel (104). Das Kalium im Magensaft stammt teilweise vom intracellulären Kalium der Belegzellen, teilweise aus anderen Zellen der Magenschleimhaut.

Die Chloridionenkonzentration im Magensaft erreicht Werte um 170 mval (104). Chlorid wird gegen einen elektrochemischen Gradienten durch einen aktiven Prozess sezerniert, der als Chloridpumpe bekannt ist. Da der aktive Chloridtransport größer ist als die aktive Wasserstoffionensekretion, wird eine transmembranöse Potentialdifferenz durch die Magenschleimhaut geschaffen (49).

3.6.3. Wassertransport durch die Magenschleimhaut

Für die Sekretion von Magensaft ist der Transport großer Mengen von Wasser durch die Schleimhaut erforderlich (120). Die wesentliche Kraft für diesen Wassertransport aus der Zelle ins Magenlumen ist der osmotische Gradient, der durch die aktiv transportierten Wasserstoff- und Chlorid-Ionen erzeugt wird. Die Lokalisation des Wassertransportes ist nicht genau bekannt. Es werden ein transcellulärer Weg durch die Poren der Zellmembranen sowie eine Passage durch die engen Zwischenräume zwischen den Zellen diskutiert.

3.7. Sekretion organischer Substanzen

3.7.1. Pepsinogene und Pepsine

Von den im Magensaft enthaltenen Enzymen sind für den Verdauungsprozeß vor allem die Proteasen wichtig (72). Die Magenschleimhaut sezerniert inaktive Zymogene, die Pepsinogene. Diese werden vor allem in den Hauptzellen synthetisiert und als Granula gespeichert. Nach Stimulation der Sekretion werden die Granula in das Drüsenlumen ausgeschüttet, was zu einem initialen plötzlichen Anstieg der Pepsinkonzentration im Magensaft führt. In saurer Lösung werden Pepsinogene zu Pepsin mit einem geringeren Molekulargewicht umgewandelt. Dieser Umwandlungsprozeß beginnt bei pH-Werten unter 5 und setzt sich dann autokatalytisch fort. Die Pepsinogene sind eine heterogene Gruppe von Enzymen, die in zwei immunologisch nicht verwandte Gruppen unterteilt werden (150). Im Ruhezustand findet eine geringe, kontinuierliche Basalsekretion von Pepsin statt. Intestinale Hormone wie Gastrin und ähnliche Peptide wie Pentagastrin, Sekretin und Cholecystokinin sowie dessen chemisches Analogon Caerulein stimulieren einzeln verabreicht die Pepsinsekretion.

3.7.2. Sekretion von Magenschleim

Die Magenschleimhaut wird mit einem zusammenhängenden Film von Muzin bedeckt. Die wesentlichen Reize für die Schleimsekretion sind lokale Irritation der Schleimhaut und cholinergische Stimulation (154).

3.7.3. Sekretion des "Intrinsic-factor"

Der Intrinsic-factor wird benötigt für die Absorption von Vitamin-B_{12} aus dem Ileum. Der Bildungsort ließ sich mit autoradiographischen Methoden beim Menschen in den Belegzellen, beim Schwein in den Drüsenzellen des Pylorusbereiches und den Brunnerschen Drüsen lokalisieren (73, 74). Es besteht eine gute Übereinstimmung zwischen Säure- und IF-Sekretion nach Stimulation (29, 144).

3.8. Kontrolle der Magensekretion

Die Regulation der Magensekretion ist ein außerordentlich komplexer Vorgang. Mehrere Mechanismen beeinflussen sich gegenseitig und potenzieren und reduzieren sich in ihrer Wirkung (48, 53). Als Regulationsmechanismen sind bekannt: Das autonome Nervensystem, die gastrointestinalen Hormone, die Leistungsfähigkeit der Magenschleimhaut und die Durchblutung.

3.8.1. Stimulation der Magensaftsekretion

3.8.1.1. Gastrin

Gastrin ist eines der alten "Hormone", für die erstmals der Begriff des Hormons geprägt wurde (41). Die Struktur des Gastrins der verschiedenen Spezies ist heute bekannt (56, 57). Gastrin ist ein heterogenes Hormon (175). Die einzigartige Struktur-Wirkungs-Beziehung des vollständigen Gastrinmoleküls besteht darin, daß das C-terminale Tetrapeptid das ganze physiologische Wirkungsspektrum des vollständigen Moleküls aufweist. Das Azetylderivat des Tetrapeptids, nämlich BOC-βAla-Met-Asp-Phe-NH_2, das sogenannte Pentagastrin wird zum Studium der Magensäuresekretion bei Mensch und Versuchstieren verwandt (93, 94, 122).
Das Spektrum der physiologischen Wirkungen des Gastrins erstreckt sich auf alle wesentlichen gastrointestinalen Funktionen wie Sekretion (93), Peristaltik (13, 31, 173), Absorption (28), Stoffwechsel (87, 171), Kreislauf (87) und Schleimhautregeneration (87). Der primäre Effekt des Gastrins auf den Verdauungsvorgang besteht in einer starken Stimulation der Magensäuresekretion (93, 94, 122).
Gastrin wird von den G-Zellen synthetisiert (162). Der wichtigste Bildungsort ist die Schleimhaut des präpylorischen Antrums. Im Bereich des gesamten Dünndarms wird Gastrin mit abfallender Konzentration vom proximalen Duodenum bis zum Jejunum gefunden (14).
Nahrungsaufnahme ist der physiologische Reiz der Magensaftsekretion und der Gastrinfreisetzung (38).

Faktoren, die die Gastrinfreisetzung durch Nahrung beeinflussen, sind: Dehnung des Magenantrums (37, 59), das erhöhte pH durch Puffersubstanzen in der Nahrung (6) und lokale Stimulation durch chemische Substanzen, insbesondere Produkte der Eiweißverdauung (38, 42).
Die Hypothese der cholinergischen Gastrinfreisetzung (61) während der gastrischen Phase der Magensekretion, d.h., daß sowohl die vagale, als auch die durch mechanische und chemische Stimuli induzierte Gastrinfreisetzung als cholinerger Reflex aufzufassen ist, wurde aufgrund neuerer radioimmunologischer Untersuchungen in Frage gestellt (11, 34, 127).
In der Antrumschleimhaut sind viele sehr wirksame Rückkopplungsmechanismen für alle Arten der Gastrinfreisetzung lokalisiert, die durch die Azidität des Mageninhaltes im Antrumbereich in Gang gesetzt werden (6). Ein weiterer Rückkopplungsmechanismus zur Kontrolle der Gastrinfreisetzung und der Magensekretion ist die Säuerung des Duodenalinhaltes (172). Bei diesem Mechanismus scheint Sekretin als humoraler Faktor eine wesentliche Rolle zu spielen. Wahrscheinlich wirkt Sekretin hauptsächlich auf die Freisetzung von Gastrin (65, 170). Es gilt als sicher, daß Sekretin seinen hemmenden Einfluß auch direkt im Bereich der Parietalzellen ausübt (15).

3.8.1.2. Azetylcholin

Azetylcholin ist der Transmitter der Nervenerregung zwischen präganglionären und postganglionären autonomen Neuronen und wird kontinuierlich aus den die Parietalzellen umgebenden Nervenendigungen freigesetzt. Der Magen produziert auch dann noch Säure, wenn er vollständig denerviert ist (44, 89). Cholinergische Impulse, die zu erhöhter Azetylcholin-Freisetzung an den Belegzellen führen, können durch Aktivierung der Vaguszentren, durch Insulinhypoglykämie und cholinergische Reflexe ausgelöst werden (60). Diese Reflexe lassen sich in zwei Gruppen einteilen: Kurze oder lokale Reflexe, die intramural verlaufen und

lange, sogenannte vago-vagale Reflexe, die über außerhalb des Magens verlaufende Nervenfasern des N. Vagus vermittelt werden.
Azetylcholinfreisetzende Vagusimpulse beeinflussen die Magensekretion auf mindestens drei verschiedenen Wegen:

- Sie wirken direkt auf die Belegzellen
- Sie setzen Gastrin aus der Antrumschleimhaut frei
- Sie beeinflussen die Empfindlichkeit der Belegzellen gegen andere Reize (z.B. Gastrin).

GROSSMAN (61) postulierte, daß sowohl die cephale, wie die gastrische Phase der Magensäuresekretion durch cholinerge Reflexe vermittelt wird. Nach dieser Hypothese ist Azetylcholin der gemeinsame Mediator aller Mechanismen, die Gastrin freisetzen und die Belegzellen stimulieren. Dieses Konzept wurde jedoch wieder in Frage gestellt, da die Gastrinfreisetzung auf einen natürlichen Stimulus wie Nahrungsaufnahme nicht durch Atropin gehemmt werden kann (11, 34, 127). Der Mechanismus der Stimulation von Belegzellen durch Azetylcholin ist nicht bekannt. Aus der Kombination stabiler Cholinerster wie Betanechol mit anderen stimulierenden Substanzen wie Histamin, Gastrin oder Caerulein resultiert eine Potenzierung der Stimulation der Magensäuresekretion (51). Es wird angenommen, daß die Belegzellen verschiedene Rezeptoren für Azetylcholin, Histamin, Gastrin oder dessen Analoga wie Cholezystokinin oder Pentagastrin haben, die sich gegenseitig beeinflussen (62).

3.8.1.3. Histamin

Histamin galt lange als Schlüsselsubstanz für die Magensekretion. CODE (33) postulierte, daß Histamin der letzte, allen Sekretionsreizen gemeinsame lokale chemische Stimulus der Belegzellen in der Magenschleimhaut sei. JOHNSON (88) und SEWING (161) widerlegten diese Hypothese. Es wird angenommen, daß die endogen freigesetzten Mengen von Histamin zu gering sind, um eine Stimulation zu bewirken, während exogen zugeführtes Histamin die Schleimhaut in genügender Konzentration erreicht, um eine Säuresekretion auszulösen.

Nach dem Modell von JOHNSON wirken Histamin und Gastrin an verschiedenen Rezeptoren und können deshalb die Magensäuresekretion additiv beeinflussen.

3.8.2. Beziehung zwischen maximaler Säuresekretion und Anzahl der Belegzellen

CARD und MARKS (30) wiesen eine Korrelation zwischen der höchsten erreichbaren Säureproduktion und der Anzahl von Belegzellen in der Magenschleimhaut von Mensch und Hund nach. Die Beziehung war nahezu linear. Eine Abschätzung der Menge vorhandener Belegzellen aufgrund der maximal erreichbaren Sekretionsraten ist nur bei Normalbedingungen korrekt (23, 95, 131).

3.8.3. Rolle der Durchblutung

Die Messung der Schleimhautdurchblutung mit der Aminopyrin-Clearence-Technik zeigte, daß die Durchblutung an sich die Magensaftsekretion weder auslöst noch steigert (27, 85, 145) Die Durchblutung hat jedoch eine wichtige permissive Funktion, da ein adäquater Blutfluß für die Sekretionstätigkeit der Belegzellen erforderlich ist. Die verschiedenen Sekretionsstimuli bewirken eine Steigerung der Schleimhautdurchblutung des Magens, die sowohl bedingt ist durch einen direkten Einfluß auf die glatte Gefäßmuskulatur, die Freisetzung lokaler Vasodilatatoren durch den erhöhten Stoffwechsel, auf eine Umverteilung des Blutes von der Muskulatur in die Schleimhaut, auf Veränderungen der Motilität und andere Faktoren. Umgekehrt wird die durch Sekretin induzierte Hemmung der Magensäuresekretion begleitet von einer verminderten Schleimhautdurchblutung (85).

3.8.4. Stimulation während der verschiedenen Sekretionsphasen

Die Einteilung der postprandialen Phase ist künstlich, da unter normalen Bedingungen die Sekretion aller Phasen etwa gleichzeitig beginnt und die Phasen sich gegenseitig überschneiden.

3.8.4.1. Zephale Phase

Hier werden Sekretionsreize wirksam, die von Rezeptoren im Bereich des Kopfes (Mund, Nase, Augen) aufgenommen werden. Die zephale Phase wirkt ausschließlich über den N. Vagus (133) und besteht in einer direkten cholinergen Wirkung auf die Belegzellen und einer cholinergisch vermittelten Gastrinfreisetzung aus dem pylorischen Bereich.

3.8.4.2. Gastrische Phase

Die gastrische Phase kann definiert werden als der Anteil der Sekretionsreaktion, der von Stimuli im Bereich des Magens ausgelöst wird.
Es wurden bisher vier Komponenten nachgewiesen (61):

1. Mechanische Reizung des Fundusbereiches führt über vago-vagale Reflexe und lokale Reflexe zu einer Aktivierung der Belegzellen.
2. Mechanische Reizung des Antrums führt über einen Reflex zwischen Pylorus und Belegzellen zu einem Anstieg der Sekretion.
3. Mechanische Reizung des Pylorusbereiches stimuliert die Gastrinfreisetzung.
4. Chemische Reizung der Antrumschleimhaut bewirkt eine Gastrinausschüttung.

Nahrung im Magen scheint Gastrin durch mindestens drei Mechanismen freizusetzen:

1. Dehnung des Magenantrums (37, 59)
2. Lokale Stimulation, hauptsächlich durch Aminosäuren und Peptide (38, 42)
3. Anstieg des pH-Wertes durch Puffersubstanzen in der Nahrung (6).

3.8.4.3. Intestinale Phase

Sie beginnt nach Übertritt der Nahrung ins Duodenum. Die intestinale Stimulation läßt sich nicht so gut abgrenzen wie die zephale- oder gastrische Phase, da die intestinale Schleimhaut über verschiedene Hemmechanismen verfügt.

Diese Hemmechanismen können die während der verschiedenen Verdauungsphasen stimulierte Sekretion unterdrücken. An hormonellen Faktoren konnte bisher das Hormon Gastrin nachgewiesen werden, das auch speziell "intestinales Gastrin" genannt wird. Es ist bisher nicht geklärt, ob das intestinale Gastrin der einzige humorale Faktor ist, der für die vom Interstitium ausgehende Stimulation der Magensekretion verantwortlich ist. Auch Cholezystokinin sowie eine cholinergische Komponente spielen wahrscheinlich eine Rolle.

3.8.5. Hemmung der Magensekretion

Die Magensekretion ist das Ergebnis eines Wechselspiels zahlreicher hemmender und stimulierender Faktoren. Mehrere Hemmechanismen konnten nachgewiesen werden, die auch etwas willkürlich eingeteilt werden, da sie wie die stimulierenden Prozesse in einem komplizierten neuralen und hormonalen Regulationssystem untereinander wechselseitig in Beziehung stehen (53).

3.8.5.1. Zentralbedingte Hemmung

Hemmung des Hungergefühls durch emotionale oder milieubedingte Faktoren reduziert oder verhindert die durch Vagusreflexe ausgelöste Stimulation während der cephalen Phase (22).

3.8.5.2. Antrale Hemmechanismen

Sobald Säure mit der Antrumschleimhaut in Berührung kommt, wird die Gastrinfreisetzung zunächst teilweise und schließlich vollständig gehemmt. Dies ist als autoregulatorischer Mechanismus anzusehen, dem besondere Bedeutung zukommt. In der Vergangenheit wurde für diesen Hemmechanismus die Freisetzung eines speziellen inhibitorischen Faktors aus der Antrumschleimhaut postuliert, für den die Bezeichnung "antrales Chalon" verwendet wurde (100).

3.8.5.3. Duodenal lokalisierte Hemmechanismen

Die Anwesenheit von Säure im Duodenum hemmt die basale und die stimulierte Säuresekretion. Der wirksamste Hemmechanismus ist im oberen Teil des Duodenums, insbesondere im Bulbus duodeni lokalisiert, von wo ein spezielles inhibitorisches Hormon freigesetzt werden soll, welches zunächst als Bulbogastron bezeichnet wurde (172). Heute gilt als sicher, daß es sich hierbei um Sekretin handelt. Säuerung des Duodenalinhaltes setzt Sekretin frei, welches neben der Stimulation der Pankreassekretion eine Hemmung der Magensekretion bewirkt (39, 166). Sekretin ist als eines der Enterohormone anzusehen, die durch Säure im Dünndarm freigesetzt werden und die möglicherweise eine physiologische Rolle bei der Rückkopplungshemmung der Magensaftsekretion spielen. Aus der Dünndarmschleimhaut ließen sich noch weitere sekretinähnliche Peptide isolieren, wie das

Magenhemmpeptid ("gastric inhibitory peptid" GIP, 137)
Enteroglukagon
vasoaktives Hemmpeptid ("vasoactive intestinal polypeptid" VIP, 147).

Weiterhin läßt sich ein nervöser Hemmechanismus, ein sogenannter enterogastrischer Hemmreflex, d.h. ein hemmender, vom Dünndarm zum Magen ziehender Reflexbogen, der durch Säure im Bulbus duodeni in Gang gesetzt wird, aus verschiedenen Versuchen ableiten (99).

4. MATERIAL UND METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

4.1. Tiere und Tierhaltung

4.1.1. Tiere

Die Untersuchungen wurden an 16 weiblichen Miniaturschweinen aus dem Institut für Tierzucht und Haustiergenetik der Universität Göttingen durchgeführt.
Die Tiere gliedern sich in drei Gruppen:

- fünf Tiere mit gastrojejunalem Bypass
- fünf Tiere mit Gastroplasty
- sechs Kontrolltiere

4.1.1.1. Tiere mit gastrojejunalem Bypass ("ROUX-Y-Tiere")
Aus dem Operationsbericht der gastrojejunalen-Bypass-Operation (vgl. Abbildung 7 auf Seite 14):
Nach ausreichender Anästhesie mit Ketanest^{R} (Parke-Davis, München) und Rohypnol^{R} (Hoffmann-La-Roche, Grenzach-Wyhlen) erfolgte die Eröffnung des Abdomens durch eine mediane Oberbauchlaparatomie. Nach Freilegung wurde die Großkurvaturseite im Bereich des Fundus mit zwei Kocherklemmen gefaßt und der Magen extendiert, wobei darauf geachtet wurde, daß proximal des Klammerapparates ein Magenreservoir verblieb, das nicht mehr als 80 ml Lumen fassen konnte. Nach Legen der Klammernaht erfolgte die Durchtrennung des proximalen vom distalen Magenteil mit der Diathermie. Kleinkurvaturwärts wurde darauf geachtet, daß dabei das Omentum minus nicht durchtrennt wurde, um den vorderen Vagusast zu schonen. Danach wurde die obere Jejunalschlinge dargestellt und der Magen mit der Diathermie eröffnet, wobei der Durchmesser des Lumens nicht mehr als 8 mm betrug. Die End-zu-Seit-Anastomose zwischen proximalem Jejunum und abführender Jejunalschlinge erfolgte ca. 15 cm unterhalb der Gastrojejunostomie. Aufgrund der anatomischen Verhältnisse beim Schwein, bei dem das Quercolon retroperitoneal verläuft, erfolgte eine antecolische Gastro-jejunostomie Seit-zu-End mit der oberen nach ROUX-Y ausgeschalteten Jejunalschlinge.

4.1.1.2. Tiere mit Gastroplasty

Auf den Seiten 15 und 16 sowie in den Abbildungen 8 und 9 erfolgt eine genaue Beschreibung und Darstellung dieses Operationsverfahrens. Deshalb folgt an dieser Stelle nur ein kurzer Auszug aus dem Operationsbericht:
Die Eröffnung des Abdomens und die Darstellung des Magens erfolgte wie beim gastrojejunalen Bypass. Beim Legen der Klammernaht wurden jedoch kleinkurvaturseits im Petz'schen Klammernähapparat drei Klammern ausgelassen, so daß in der Klammernaht kleinkurvaturseits ein Lumen von ca. 5 bis 10 mm Durchmesser erhalten blieb.

4.1.1.3. Kontrolltiere

Versuchstiere mit unverändertem Verdauungsapparat.

4.1.2. Magen- und Dünndarmfistelung

In Vorversuchen hatte sich die chronische Witzelfistel zur Ableitung des Magensekretes nicht bewährt, da besonders bei den Gastroplasty-Tieren die Absaugung des Magensaftes auch nach eintägiger Nahrungskarenz durch verbliebene Nahrungsreste erheblich behindert wurde. Außerdem wurde infolge eines gastroduodenalen Refluxes der Magensaft mit Galle und Pankreassekret verunreinigt. Zur Bestimmung der Magen- und Pankreasekretion wurde deshalb bei den Tieren eine Magen- und Duodenalfistel angelegt. Der Magen wurde direkt am Pylorus durchtrennt und mit dem Duodenum als muco-cutane-Doppelfistel ausgeleitet.

4.1.3. Tierhaltung

Nach der Fistelung wurden die Tiere einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten (siehe Abb. 10) und täglich mit 1000 ml 5%-iger Glucoselösung und der gleichen Menge Elektrolytlösung über einen Katheter der linken Vena jugularis parenteral ernährt. Die nach ROUX-Y operierten Tiere bekammen zusätzlich Flüssigkeit angeboten. Abgesehen von der selten beobachteten Koprophagie hatten die Tiere keine Möglichkeit festes Material oral aufzunehmen.

Am zweiten, dritten und vierten Tag post operationem wurden die Sekretionstests in der angegebenen Reihenfolge durchgeführt. Die Tierhaltung endete am fünften Tag nach der Fistelungsoperation.

TIERHALTUNG

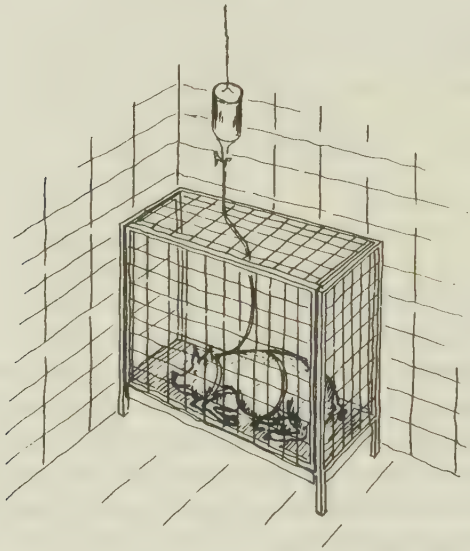


Abbildung 10 zeigt die Tierhaltung im Stoffwechselkäfig.

4.2. Verwendete Substanzen

In den Stimulationsversuchen kamen die drei Substanzen Pentagastrin, Sekretin und Caerulein zur Anwendung.
Das synthetische Pentapeptid Pentagastrin findet aufgrund seiner reproduzierbaren Stimulationswirkung auf die Belegzellen und wegen seiner guten Verträglichkeit seit vielen Jahren Verwendung bei der standardisierten Magensekretionsanalyse (1,13,84,94). Da neben der Magensäuresekretion auch die Pepsinsekretion bestimmt und über die Duodenalfistel auch die Pankreassekretion ermittelt wurde, kamen zusätzlich die Hormone Sekretin und Caerulein zur Anwendung.

Die physiologischen Wirkungen dieser Substanzen werden im folgenden näher beschriebenen.

4.2.1. Pentagastrin

4.2.1.1. Allgemein

Bei der Magensekretionsanalyse wurden erstmals durch die Einführung des maximalen Histamintestes nach KAY 1953 reproduzierbare Resultate erzielt. Wegen der besseren Verträglichkeit kam an Stelle von Histamin immer häufiger Betazol zur Anwendung (32). Seit der Synthetisierung des körpereigenen Gastrins im Jahre 1964 steht das physiologische Stimulus zur Verfügung. Für die Wirkung des Hormons ist fast ausschließlich das C-terminale Tetrapeptid der Aminosäurenkette verantwortlich. Ein synthetisches Pentapeptid, das N-tert-Butyloxycarbonyl-ß-alanyl-L-tryptophyl--L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalaninamid (MG 767,9), das sogenannte Pentagastrin ist in der BRD unter dem Namen Gastrodiagnost^{R} (Merck, Darmstadt) im Handel und wird seither zur standardisierten Magensekretionsanalyse verwendet (1, 13, 94).

4.2.1.2. Dosierung

Pentagastrin bewirkt beim Menschen in einer Dosierung von 6 ug/kg s.c. oder i.m. appliziert eine maximale reproduzierbare Stimulation der Belegzellen (1, 84).
Wir verwendeten bei unseren Versuchen Pentagastrin in einer Dosierung von 12 ug/kg i.m. (MOELLER, 119).
Zusammensetzung Gastrodiagnost^{R} :

1 Ampulle enthält in 2 ml 500 ug Pentagastrin.

4.2.2. Sekretin

4.2.2.1. Allgemein

Obwohl Sekretin bereits 1902 durch BAYLISS und STARLING (7) entdeckt wurde, gelang die Isolierung erst 1966 durch JORPES und MUTT (124). Im gleichen Jahr gelang BODANZKY die Synthese des Sekretins (18). Sekretin ist ein Polypeptid aus 27 Aminosäuren:

Aminosäuresequenz des Sekretins:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
HIS	SER	ASP	GLY	THR	PHE	THR	SER	GLU	LEU	SER	ARG
13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
LEU	ARG	ASP	SER	ALA	ARG	LEU	GLN	ARG	LEU	LEU	GLN
25	26	27									
GLY	LEU	VAL-NH_2									

Als stark basisches Peptid ist Sekretin elektrostatisch an ionisierte Karboxylgruppen von Eiweißmolekülen in den S-Zellen gebunden, die sich im Epithel des Duodenums und oberen Jejunums finden. Werden diese Bindungskräfte durch eine Salzlösung gestört, wird Sekretin freigesetzt.

4.2.2.2. Wirkungen

Das Spektrum der physiologischen Wirkungen von Sekretin erstreckt sich auf alle größeren gastrointestinalen Aktivitäten wie Sekretion, Motilität, Absorption, Metabolismus und Zirkulation (39, 85, 145, 166). Die vorrangige Wirkung von Sekretin besteht in einer Stimulation der Flüssigkeits- und Bikarbonatausscheidung aus dem Pankreas (39). Der Einfluß von Sekretin auf die Sekretion des Magens besteht in der Hemmung der Säureproduktion und Stimulation der Pepsinsekretion (39, 166). Es wird jedoch lediglich die basale, nahrungsbedingte und pentagastrininduzierte Magensekretion gehemmt. Die histaminstimulierte Sekretion wird bei den bisher untersuchten Tierspezies nicht beeinflußt (60, 96, 97). Die unterschiedliche Wirkung von Sekretin auf die Säure- und Pepsinsekretion läßt erkennen, daß beides voneinander getrennte Vorgänge sind (20, 166).

4.2.2.3. Klinische Anwendung

In der Diagnostik wird Sekretin bereits seit langem für die Pankreasfuktionsprüfung im sogenannten Sekretin-CCK-Pz-Test eingesetzt (67, 143). In der Diagnostik des ZOLLINGER-ELLISON-Syndroms wird das Hormon ebenfalls angewandt. Auch findet die Eigenschaft des Hormons, als natürliches Antazidum zu wirken, in neuerer Zeit zunehmend Anwendung (12). Sekretin scheint ein wirksames Medikament in der Behandlung der Streßulcusblutung zu sein (12, 174).

4.2.2.4. Dosierung

Secretin 75 C.U.^{R} (Kabi Vitrum, München) wurde in einer Dosierung von 1 C.U./kg/h mittels intravenöser Infussion über die Zeit von einer Stunde verabreicht.

Eine Injektionsflasche Secretin 75 C.U.^{R} enthält:

75 klinische Einheiten Secretin,
1 mg L-Cystein-Hydrochlorid,
20 mg Manitol.

4.2.3. Caerulein

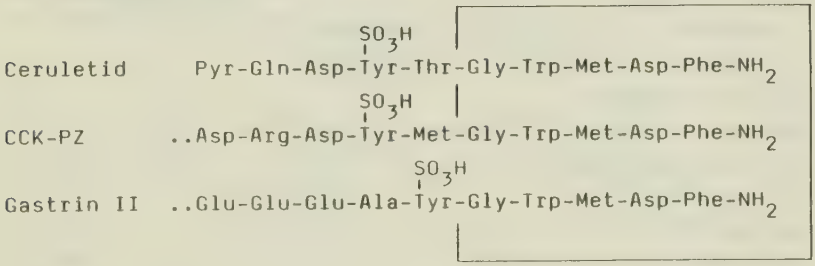
4.2.3.1. Allgemein

Im Jahre 1967 wurde durch die Arbeitsgruppe um ERSPAMER die Isolierung und Struktur von Caerulein, einem Decapeptid aus der Haut des australischen Laubfrosches HYLA CAERULA beschrieben (5). Das synthetische Produkt trägt den Namen "Ceruletid" und ist in der BRD seit 1977 unter dem Handelsnamen Takus^{R} (Montedison Farmaceutica) erhältlich.

Ceruletid besitzt folgende Aminosäure-Sequenz (5):

5-Oxo-L-prolyl-L-glutaminyl-L-aspartyl-
L-tyrosyl (O-Sulfat)-L-threonyl-glycyl-
L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-
L-phenylalaninamid.

Die terminale Sequenz weist eine enge Verwandtschaft zu den gastrointestinalen Hormonen Cholezystokinin-Pankreozymin und Gastrin auf:



4.2.3.2. Wirkungen

Als Analogon gastrointestinaler Hormone übt Ceruletid verschiedene spezifische Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt aus.

Ceruletid führt zu einer ausgeprägten Kontraktion der Gallenblase (16).

Das exokrine Pankreas wird durch Ceruletid maximal stimuliert (130).

Ceruletid steigert den Tonus und die Motilität des Darmes (76).

Die Magensaft- und Säuresekretion wird durch Ceruletid stimuliert und die durch Pentagastrin stimulierte Säuresekretion gehemmt (21,98).

4.2.3.3. Klinische Anwendung

Ceruletid findet einen zunehmend größeren klinischen Anwendungsbereich:

- Röntgendiagnostik der Gallenblase (Cholecystographie, Cholangiographie) und des Darmes (106, 151, 152)
- Pankreasfunktionsdiagnostik (130)
- Magenfunktionsdiagnostik (2, 43)
- Therapie der postoperativen Darmatonie und des paralytischen Ileus (63)

4.2.3.4. Dosierung

Die Dosierung von Ceruletid betrug bei unseren Versuchen 2 ng/kg/min i.v. über eine Infusionsdauer von 60 Minuten.

Eine Ampulle Takus^{R} 5 ug à 1 ml enthält:

Aktive Substanz:		
Ceruletid, Tris-(diäthylammonium)-Salz, Trihydrat		6,01 ug
entsprechend Ceruletid		5,00 ug
Hilfsstoffe:		
Natriumthiomalat		0,50 mg
Natriumhydroxid ad pH 7,0		3,00 ug
Aqua ad injectabilia	ad	1 ml

4.3. Versuchsdurchführung

Nach der Magen- und Dünndarmfistelung blieben die Tiere einen Tag in den Stoffwechselkäfigen stehen, um sich vom Operationsstreß zu erholen. Nach der Fistelung wurden die Tiere ausschließlich über eine Dauertropfinfusion in der schon beschriebenen Weise ernährt. Im Abstand von je einem Tag wurden dann die vier Messungen durchgeführt, wobei die pentagastrinstimulierte Sekretion im Anschluß an die einstündige Basalsekretion bestimmt wurde. Um eine ungestörte Versuchsdurchführung zu ermöglichen und auch mit Rücksicht auf die Tiere, mußten diese narkotisiert werden. Dies wurde durch Kombination der für die Prämedikation der Tiere bewährten Substanzen Ketanest^{R} (Parke-Davis, München) und Stresnil^{R} (Janssen, Düsseldorf) erreicht, wobei die Dosierung möglichst niedrig gehalten wurde. In der Regel waren 1,5 ml Ketanest^{R} (entsprechend 75 mg Ketamin-Base) und 1,5 ml Stresnil^{R} (entsprechend 60 mg Azaperon) bei einem 20 kg schweren Tier für eine Stunde ausreichend.

SKIZZE DER VERSUCHSANORDNUNG

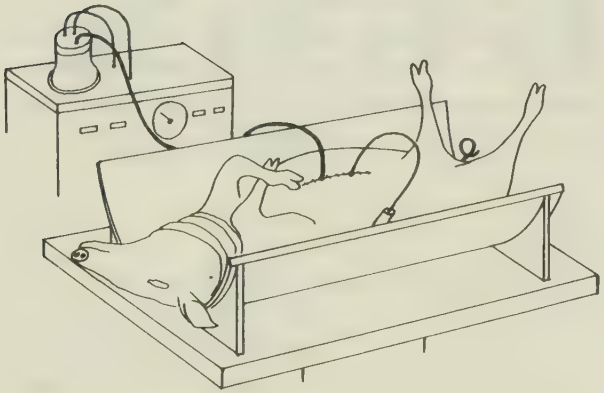


Abbildung 11: Versuchsanordnung

Bei allen Sekretionstests wurde nach dem Absaugen des Nüchterninhaltes das Magensekret kontinuierlich in 15-Minuten-Fraktionen mit dem Gerät "Gastrovac" (Hirtz, Köln) abgesaugt und nach Bestimmung des Volumens in zwei Fraktionen für die Säure- und Pepsinbestimmung geteilt. Gleichzeitig wurde über eine Duodenalfistel das Pankreas- und Gallensekret abgeleitet. Für die Säurebestimmung wurde das Magensekret mit der automatischen Bürette bis zum pH-Wert von 7,4 titriert.

4.4. Bestimmungsgrößen und Berechnungen

Für die Basalsekretion wurde der beschriebene "BAO", sowie für die pentagastrin-, sekretin- und caeruleinstimulierte Sekretion der beschriebene "MAO" und "PAO" ermittelt (vgl. Seite 25, 26).
Weiterhin wurde die mittlere Volumensekretion sowie die durchschnittliche und maximale Säuresekretion errechnet. Außerdem wurde aus dem Nüchterninhalt näherungsweise eine 24-Stunden-Basalsekretion bestimmt.

Zur statistischen Berechnung der Signifikanzen der Unterschiede im Sekretionsverhalten zwischen den einzelnen Gruppen, sowie für die verschiedenen Stimulationen innerhalb der Gruppen wurde der t-Test nach Gosset (Student-Test) verwendet (146). Das Signifikanzniveau wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0{,}05$ angenommen. Mittelwerte sind als $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ angegeben.

5. ERGEBNISSE

5.1. Volumensekretion

5.1.1. Basalsekretion

Die basale Volumensekretion der Tiere mit Gastroplasty lag mit 35,6 ± 9,4 ml/h wesentlich über den Tieren mit gastrojejunalem Bypass und den Kontrolltieren, die mit 15,2 ± 3,0 ml/h beziehungsweise 19,5 ± 3,4 ml/h eine deutlich geringere Sekretion zeigte (s. Abb.12). Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

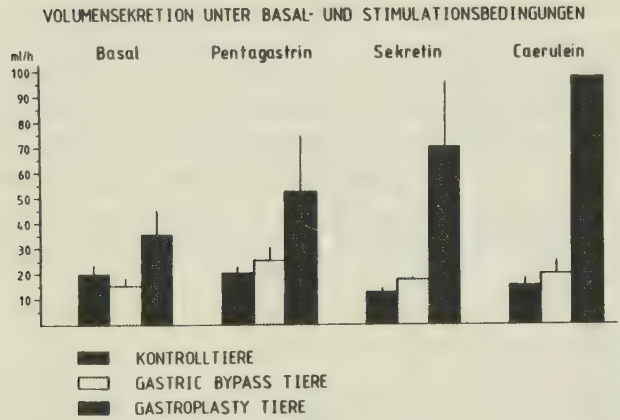


Abb.12 zeigt die Volumensekretion unter Basal- und Stimulationsbedingungen.
Kontrolltiere (n = 6)
Gastric Bypass Tiere (n = 5)
Gastroplasty Tiere (n = 5)

5.1.2. Pentagastrinstimulierte Sekretion

Die größte relative Steigerung zeigten die Tiere mit gastrojejunalem Bypass, deren Sekretion mit 25,6 ± 5,3 ml/h um ca. 70% über der Basalsekretion lag (s. Abb.12). Die Tiere mit Gastroplasty wiesen durchschnittlich eine Steigerungsrate von ca. 50% gegenüber der basalen Sekretion auf. Die pentagastrinstimulierte Volumensekretion betrug bei ihnen im Mittel 52,4 ± 21,8 ml/h mit den Extremwerten 139 ml/h (Tier 1701) und 23 ml/h (Tier 1913).
Am geringsten war die Stimulation bei den Kontrolltieren. Die Volumensekretion betrug 20,5 ± 2,3 ml/h und unterschied sich nur unwesentlich von der basalen Sekretion (s. Abb.12).

5.1.3. Sekretinstimulierte Sekretion

Bei der sekretinstimulierten Sekretion wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen Tiergruppen noch deutlicher. Während die Gastroplasty-Tiere mit 70,2 ± 26,0 ml/h gegenüber der Basalsekretion eine Steigerung von ca. 100% aufwiesen, und auch die Tiere mit gastrojejunalem Bypass mit 17,6 ± 0,9 ml/h eine Steigerung von ca. 13% zeigten, war bei den Kontrolltieren gegenüber der basalen Sekretion ein Rückgang von nahezu 40% auf 12,2 ± 1,2 ml/h zu verzeichnen (s. Abb.12).

5.1.4. Caeruleinstimulierte Sekretion

Die Caeruleinstimulierte Volumensekretion war bei allen Tiergruppen höher als die sekretinstimulierte Volumensekretion. Die stärkste Stimulation und zugleich ein absolutes Maximum zeigten die Gastroplasty-Tiere. Bei ihnen lag die Sekretion mit 97,6 ± 49,6 ml/h um mehr als 170% über der Basalsekretion. Die Streuung war jedoch extrem (s. Abb.12).

Während die caeruleinstimulierte Volumensekretion des Gastroplasty-Tieres 1701 nahezu das Zwölffache der Basalsekretion betrug, zeigte das Tier 1913 aus der gleichen Gruppe einen Rückgang von ca. 50% gegenüber der basalen Sekretion.
Bei den Tieren mit gastrojejunalem Bypass betrug die Steigerung gegenüber der Basalsekretion ca. 45%. Die Sekretion war mit 19,6 ± 5,1 ml/h geringer als die pentagastrinstimmulierte Sekretion (s. Abb.12).
Nur bei den Kontrolltieren lag die caeruleinstimulierte Volumensekretion mit 15,7 ± 3,2 ml/h um ca. 20% unter der Basalsekretion (s. Abb.12).

5.2. Säuresekretion

Die Säuresekretion der Tiere zeigte noch stärkere Schwankungen als die Volumensekretion. Es war deshalb zum Teil nicht möglich, einen aussagekräftigen Mittelwert für die einzelnen Tiergruppen anzugeben.

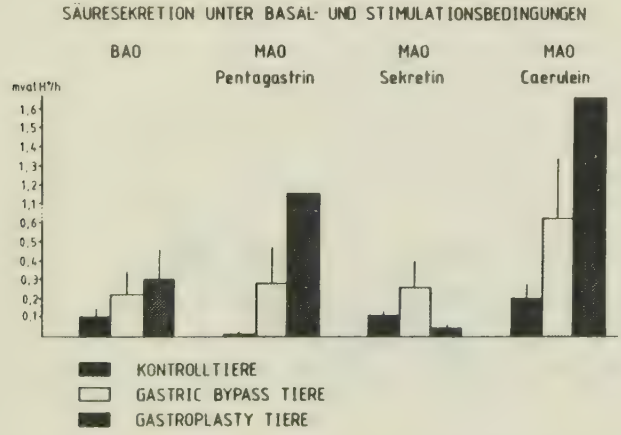


Abb.13: Säuresekretion unter Basal- und Stimulationsbedingungen

5.2.1. Basalsekretion

Wie die basale Volumensekretion war auch die basale Säuresekretion (BAO) der Gastroplasty-Tiere mit 0,29 ± 0,16 mvalH^+/h am höchsten. Der BAO der Tiere mit gastrojejunalem Bypass betrug 0,22 ± 0,12 mvalH^+/h und der BAO der Kontrolltiere 0,09 ± 0,04 mvalH^+/h (s. Abb.13). Ein ähnliches Bild ergab sich für die mittlere Säurekonzentration. Sie betrug 11,0 ± 5,7 mvalH^+/l für die Tiere mit gastrojejunalem Bypass, 10,1 ± 5,4 mvalH^+/l für die Gastroplasty-Tiere und 4,8 ± 2,5 mvalH^+/l für die Kontrolltiere (s. Abb.15).

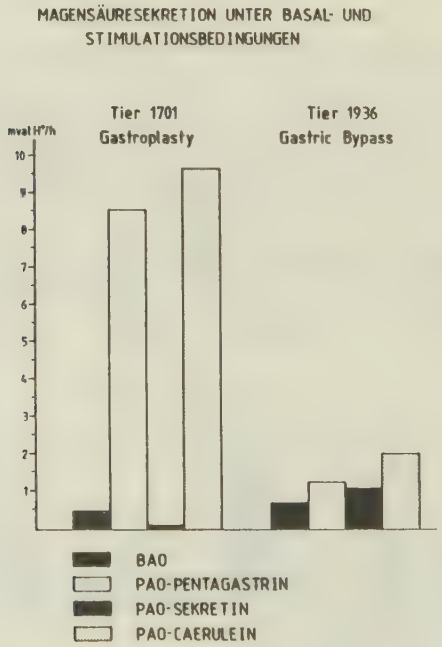


Abb.14: Magensäuresekretion von Gastroplasty-Tier 1701 und Gastric Bypass-Tier 1936 unter Basal- und Stimulationsbedingungen

5.2.2. Pentagastrinstimulierte Sekretion

Für die pentagastrinstimulierte Sekretion ergab sich eine hohe Ausfallquote. Die Tiere zeigten häufig keine oder nur eine sehr geringe Säuresekretion nach Stimulation mit Pentagastrin. Drei Tiere mit gastrojejunalem Bypass, vier Gastroplasty-Tiere und fünf Kontrolltiere zeigten nach Stimulation mit Pentagastrin nahezu keine Säuresekretion. Zwei Tiere mit gastrojejunalem Bypass reagierten mit einer deutlichen Stimulation. Der PAO der Gastric-Bypass-Tiere 1696 und 1936 lag mit 0,49 beziehungsweise 1,23 mvalH^+/h um ca. 100% über dem entsprechenden BAO (0,24 bzw. 0,67 mvalH^+/h). Diese beiden Tiere zeigten auch die höchste basale Säuresekretion aus ihrer Versuchsgruppe (Abb.14). Von den Gastroplasty-Tieren reagierte das Versuchstier 1701 mit einer enormen Steigerung der Sekretion. Nach Stimulation mit Pentagastrin ergaben eine Volumensekretion von 139 ml/h (mehr als das Fünffache der basalen Sekretion) und eine maximale Säurekonzentration von 50,0 mvalH^+/l einen PAO von 8,50 mvalH^+/h , der damit das 20-fache des BAO-Wertes erreichte (s. Abb.14). Auch dieses Tier wies im Vergleich zu den anderen Gastroplasty-Tieren einen relativ hohen basalen Säureausstoß auf (0,43 mvalH^+/h). Die anderen Gastroplasty-Tiere zeigten nach Stimulation mit Pentagastrin keine nennenswerte Säuresekretion, ebenso wie alle Kontrolltiere, von denen lediglich das Tier 2312 mit 0,1 mvalH^+/h eine geringe Sekretion zeigte, obwohl die basale Säuresekretion dieses Tieres am geringsten war.

Die mittlere Säurekonzentration während der pentagastrinstimulierten Sekretion erreichte für alle Versuchsgruppen einen Minimalwert, der jedoch bei den Gastroplasty-Tieren durch die enorme Sekretion des Tieres 1701 stark verzerrt wurde (s. Abb.15).

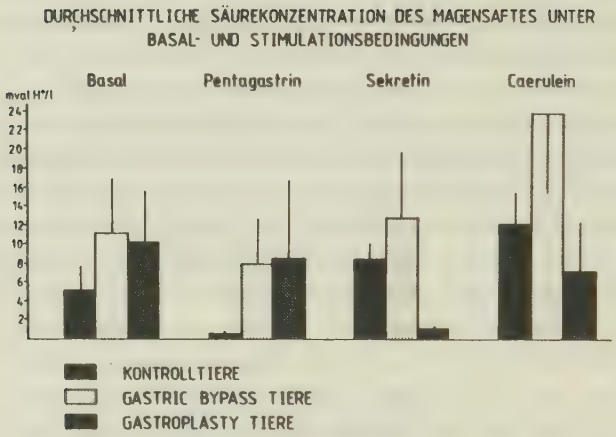


Abb. 15: Durchschnittliche Säurekonzentration des Magensaftes der Kontrolltiere (n = 6), der Gastric-Bypass-Tiere (n = 5) und der Gastroplasty-Tiere (n = 5) unter Basal- und Stimulationsbedingungen

5.2.3. Sekretinstimulierte Sekretion

Die Werte für die sekretinstimulierte Sekretion sind innerhalb der Versuchsgruppen etwas einheitlicher. Am geringsten war die Säuresekretion der Gastroplasty-Tiere, obwohl diese auch hier in der Volumensekretion an der Spitze lagen (s. Abb. 12). Ihr MAO (PAO) lag mit 0,03 ± 0,01 mvalH^+/h (0,06 ± 0,02 mvalH^+/h) deutlich unter der Basalsekretion (0,29 ± 0,16 mvalH^+/h) (s. Abb. 13).

Der MAO der Tiere mit gastrojejunalem Bypass und der Kontrolltiere lag mit 0,25 ± 0,14 mvalH^+/h bzw. 0,10 ± 0,02 mvalH^+/h in der Größenordnung der entsprechenden BAO-Werte (0,22 ± 0,12 bzw. 0,09 ± 0,04 mvalH^+/h, s. Abb. 13).

Das Gastric-Bypass-Tier 1936 zeigte während der Dauer der Sekretinstimulation einen deutlichen Anstieg der Säuresekretion gegenüber der Basalsekretion (s. Abb.14), der sowohl aus einem Anstieg der Volumensekretion, als auch aus einem Anstieg der Säurekonzentration, der während der Versuchsdauer nahezu linear war, resultierte.
Die höchsten Säurekonzentrationswerte während der Sekretinstimulation wiesen die Tiere mit gastrojejunalem Bypass auf, deren mittlere Säurekonzentration mit 12,7 ± 6,9 mvalH^+/l deutlich über den Werten der Tiere mit Gastroplasty (0,7 ± 0,3 mvalH^+/l) und der Kontrolltiere (8,3 ± 1,6 mvalH^+/l) lag (s. Abb.15). Damit war bei den Gastric-Bypass-Tieren und bei den Kontrolltieren ein Anstieg der Säurekonzentration gegenüber der Basalsekretion zu verzeichnen, während bei den Gastroplasty-Tieren ein starker Rückgang der Säurekonzentration und auch der Säureproduktion festzustellen war (s.Abb.15).

5.2.4. Caeruleinstimulierte Sekretion

Unter dem Einfluß von Caerulein zeigten die meisten Tiere die höchsten Säurekonzentrationswerte und infolge dessen den höchsten PAO und MAO, der vor allem bei den Gastroplasty-Tieren zusätzlich noch durch eine starke Volumensekretion (s. Abb.12) bedingt war (s. Abb.13). Von den Gastroplasty-Tieren lag wiederum das Versuchstier 1701, ähnlich wie bei der pentagastrinstimulierten Sekretion, mit einer Volumensekretion von 285 ml/h (das 12-fache der Basalsekretion) und einem PAO von 9,65 mvalH^+/h (das 22-fache der Basalsekretion, s. Abb.14) weit über den Werten nahezu aller anderen Versuchstiere. Nur das Tier 1936 aus der Gastric-Bypass-Gruppe zeigte ähnlich wie bei den anderen Stimulationen, mit einem PAO von 2,02 mvalH^+/h eine vergleichbare Stimulation (s. Abb.14). Der MAO der Tiere mit gastrojejunalem Bypass betrug mit 0,62 ± 0,32 mvalH^+/h durchschnittlich das dreifache der Basalsekretion (0,22 ± 0,12 mvalH^+/h, s. Abb.13).

MAO- bzw. PAO-Werte der Kontrolltiere betrugen 0,19 ± 0,07 bzw. 0,27 ± 0,09 mvalH$^+$/h, d.h. ungefähr das zwei- bis dreifache der basalen Säuresekretion (s. Abb.13). Die Steigerung war hauptsächlich bedingt durch einen Anstieg der Säurekonzentration, die mit 12.0 ± 3,2 mvalH$^+$/l etwa das 2,5-fache der basalen Säurekonzentration betrug (s. Abb.15), da die Volumensekretion geringer war als unter Basalbedingungen (s. Abb.12).

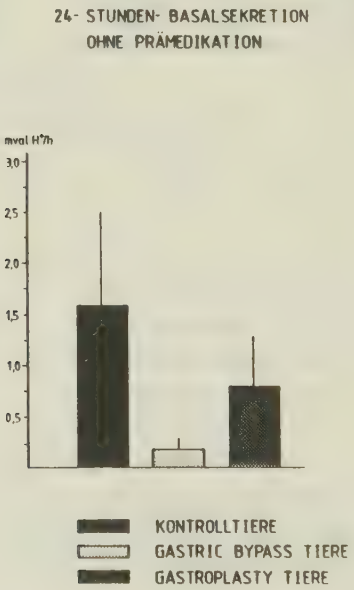


Abb.16 zeigt die 24-Stunden- Basalsekretion ohne Prämedikation, die näherungsweise aus dem Nüchternsekret bestimmt wurde. Die Kontrolltiere zeigten hiermit 1,6 ± 0,5 mvalH$^+$/h den höchsten basalen Säureausstoß. Der BAO der Gastroplasty-Tiere betrug ungefähr die Hälfte und der BAO der Gastric-Bypass-Tiere 10% der Säuresekretion der Kontrolltiere.

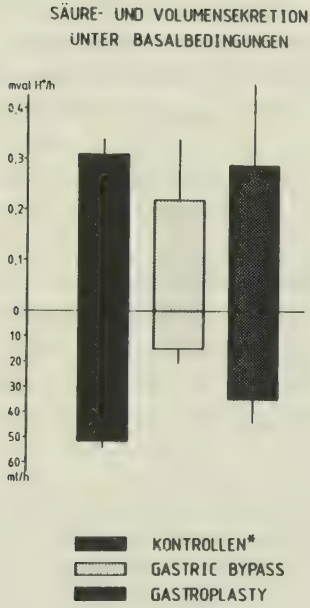


Abb.17: Säure- und Volumensekretion unter Basalbedingungen

Den Vergleich der Magensekretion von Gastroplasty- (n = 5) und Gastric-Bypass-Tieren (n = 5) mit Normaltieren (Kontrollen*, n = 5) aus einer anderen Studie (119) zeigt Abb.17. Die basale Säuresekretion der Gastroplasty-Tiere (0,29 mvalH^+/h) ist gegenüber den Kontrollen* (0,31 mvalH^+/h) leicht vermindert und der BAO der Tiere mit gastrojejunalem Bypass (0,22 mvalH^+/h) um 30% reduziert. Für die Volumensekretion sind die Unterschiede noch deutlicher. Gastric-Bypass-Tiere sezernieren nur ca. ein Drittel und Gastroplasty-Tiere etwa zwei Drittel des Volumens der Kontrollen*.

6. DISKUSSION

In der chirurgischen Therapie der krankhaften Adipositas finden die gewichtsreduzierenden Operationen am Magen, der gastrojejunale Bypass und die Gastroplasty, aufgrund der geschilderten Vorzüge eine zunehmende Anwendung (3, 70, 86, 109, 111, 132, 138, 140). Da Langzeitbeobachtungen noch ausstehen, sind einige wesentliche Fragen hinsichtlich der pathophysiologischen Veränderungen nach diesen Operationen nicht ausreichend beantwortet.
Beim gastrojejunalen Bypass und bei der Gastroplasty erfolgt keine nennenswerte Reduktion der Belegzell-, G-Zell- und Hauptzellmasse. Zudem steht beim gastrojejunalen Bypass das Gastrin sezernierende Antrum außerhalb der Nahrungspassage. Bei beiden Operationsverfahren drängen sich deshalb Fragen bezüglich der Säure-, Gastrin- und Pepsinsekretion auf.

Über die Säuresekretion nach gewichtsreduzierenden Operationen am Magen liegen nur wenige Untersuchungen vor. Nach gastrojejunalem Bypass fanden HUSEMANN (83) im proximalen Magenteil und MASON (110) im distalen Magenteil eine deutliche Reduktion der basalen und stimulierten Säuresekretion. Obwohl sich der Verdacht einer postoperativen Hyperchlorhydrie nicht zu bestätigen schien, waren diesbezügliche Fragen offen geblieben, zumal 16,7% der von MASON untersuchten Patienten mit postoperativ niedrigen pH-Werten Anastomosenulcera entwickelt hatten.
Über die Säuresekretion nach Gastroplasty gibt es lediglich eine Untersuchung von KRIDELBOUGH, der intragastrale pH-Werte zwischen 1 und 2 beobachtete (102).

Im Rahmen einer Tierversuchsreihe sollten als Abschlußuntersuchung die Sekretionsverhältnisse im distalen Magenteil sowie die Pankreassekretion untersucht werden. Es wurde die Basalsekretion von Säure und die Sekretion nach Stimulation mit Pentagastrin, Sekretin und Caerulein ermittelt, während die Pepsin und Lipasebestimmungen in

dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurden.
Dabei stand hinsichtlich der Säuresekretion die beschriebene Problematik im Vordergrund:
Zum einen die Frage nach dem Ulcusrisiko im distalen Magenteil infolge einer möglichen Hyperchlorhydrie und der fehlenden Pufferung durch die Nahrung, zumal dieser Magenteil für diagnostische Untersuchungen nicht zugänglich ist.
Zm anderen sollte ein möglicher Kausalzusammenhang für Blutungen und Ulcera an Anastomose und proximalem Magenteil, deren Häufigkeit mit 1,5 bis 2,9% angeben wird (3, 25, 77, 87, 109, 110, 111), geprüft werden. Ähnlich wie beim zurückbelassenen Antrumrest nach BILLROTH-II-Magenresektionen wäre beim gastrojejunalen Bypass eine Hypergastrinämie denkbar. Für diese Anastomosenulcera wird deshalb eine mögliche Hyperchlorhydrie im proximalen Magenrest verantwortlich gemacht, die durch den Verlust der Säuresekretionsfähigkeit im distalen Magenteil und dadurch bedingter Hypergastrinämie infolge eines gestörten negativen Feedback-Mechanismus zwischen Säure- und Gastrinsekretion,verursacht sein könnte (6).

In Vorversuchen hatte es sich als zweckmäßig erwiesen, das Magensekret nicht über eine chronische Witzelfistel abzuleiten, da speziell bei den Gastroplasty-Tieren auch nach eintägiger Nahrungskarenz die Absaugung des Magensaftes durch verbliebene Nahrungsreste erheblich behindert wurde, und infolge eines gastroduodenalen Refluxes eine Verunreinigung des Magensaftes mit Galle und Pankreassekret eintrat. Deshalb wurde zur Bestimmung der Magen- und Pankreassekretion der Magen direkt am Pylorus durchtrennt und zusammen mit dem Duodenum als mucocutane Doppelfistel ausgeleitet. Diese Versuchsanordnung hatte den Nachteil, daß die Tiere während des viertägigen Versuches in den Stoffwechselkäfigen parenteral über einen Katheter der Vena jugularis ernährt werden mußten. Die Sekretionstests wurden unter leichter Ketanestnarkose durchgeführt.

Erneut bewies sich die Komplexität der Magensekretion und der zahlreichen einflußnehmenden Faktoren (48, 53). Die Versuchstiere reagierten sehr unterschiedlich auf die verschiedenen Versuchsbedingungen, wie Fistelanlage und damit verbundene Nahrungskarenz, Isolation im Stoffwechselkäfig und auf die Ketanestnarkose.
Die Hälfte der Kontrolltiere entwickelte Streßulcusblutungen. Diese Tiere standen erst kurze Zeit im Versuch und waren bisher von einem operativen Eingriff verschont geblieben. In ihrem Körpergewicht lagen die Kontrolltiere 20 bis 40% unter dem Gewicht der Tiere aus den beiden anderen Versuchsgruppen. Obwohl die Narkose gewichtsdosiert angewendet wurde, zeigte sich ihr negativer Einfluß bei den Kontrolltieren besonders deutlich. Die basale Säuresekretion, die ohne Narkose 1,6 ± 0,5 mvalH^+/h (ermittelt aus der 24-Stunden-Basalsekretion, siehe Abb. 16 Seite 54) betrug, sank unter Narkose auf nur 0,09 mvalH^+/h (ermittelt aus der 1-Stunden-Basalsekretion). In diesem Zusammenhang dürfte auch der Ausfall der Pentagastrinstimulation bei vielen Versuchstieren zu sehen sein. Dieser Sekretionstest wurde direkt im Anschluß an die Basaldekretion durchgeführt, so daß hier der Einfluß der Narkose stärker zur Geltung kam. Auch Resorptionsstörungen könnten eine Rolle gespielt haben, da Pentagastrin nicht wie die beiden Hormone Sekretin und Caerulein über eine Infusion verabreicht, sondern als Depot i.m. appliziert wurde. Die Tiere in den anderen Versuchsgruppen reagierten ebenfalls nicht einheitlich. Neben der schon beschriebenen Narkose und möglichen Resorptionsstörungen ist sicher auch die unterschiedliche Rekonvaleszenz der Versuchstiere nach der Fistelanlage für die extremen Unterschiede im Sekretionsverhalten verantwortlich. Darauf dürfte auch der vereinzelte Anstieg der Säuresekretion unter Stimulation mit Sekretin gegenüber der Basalsekretion besonders bei den Gastric-Bypass- und Kontrolltieren zurückzuführen sein. Deshalb können die ermittelten Sekretionswerte nicht absolut gesehen und verglichen werden, sondern die stimulierbaren Tiere müssen von nicht ansprech-

enden oder refraktär reagierenden Versuchstieren getrennt gesehen werden.
Anhand von stimulierbaren Tieren mit einer guten Säuresekretion war es möglich, Tendenzen der Säuresekretion nach gewichtsreduzierenden Operationen am Magen zu erkennen.

MOELLER und Mitarbeiter (119) fanden an gefistelten wachen Tieren einen BAO von 0,31 ± 0,03 mvalH^+/h. Verglichen damit war die basale Säuresekretionsleistung der Gastroplastytiere mit 0,29 ± 0,16 mvalH^+/h nur geringfügig eingeschränkt. Die basale Säuresekretion der Tiere mit gastrojejunalem Bypass war gegenüber den Tieren von MOELLER um ca. 30% vermindert und betrug 0,22 ± 0,12 mvalH^+/h (siehe Abb. 17, S.55). Auf Stimulation mit Pentagastrin reagierten die Tiere 1936 mit Gastric-Bypass und 1701 mit Gastroplasty, die sich beide schon durch eine hohe basale Sekretionsrate auszeichneten, im Gegensatz zu anderen Tieren aus beiden Versuchsgruppen, mit einer deutlichen Steigerung der Säuresekretion, die sich in einem PAO von 1,23 mvalH^+/h für das Gastric-Bypass-Tier 1936 und einem PAO von 8,50 mvalH^+/h für das Gastroplasty-Tier 1701 ausdrückte (siehe Abb. 14, S.50). Die Säuresekretion dieser Tiere lag trotz der deutlichen Steigerung noch weit unter den von MOELLER ermittelten Werten, der unter nicht identischen Versuchsbedingungen einen PAO von 14,7 mvalH^+/h beobachtete.
Das Decapeptid Caerulein vermochte die Säuresekretion der Versuchstiere noch zu steigern, während das Hormon Sekretin, abgesehen von einer Ausnahme, die nicht vollständig erklärt werden kann, keine Stimulation der Säuresekretion auslöste. Dieses Ergebnis war aufgrund der physiologischen Wirkungen beider Substanzen zu erwarten (2, 21, 39, 43, 96, 97, 98, 166).

Aus den Ergebnissen ist erkennbar, daß die Tiere nach gewichtsreduzierenden Operationen am Magen zur Säuresekretion fähig waren. Im Vergleich zu den Ergebnissen von MOELLER, die als Normwerte angesehen werden können, war die Säuresekretionsfähigkeit des Gastroplasty-Tieres 1701 eingeschränkt, die des Tieres 1936 mit gastrojejunalem Bypass erheblich vermindert.
Von besonderer Bedeutung ist, daß der distale Magenteil, der beim gastrojejunalen Bypass eine Involution auf ein Volumen von ca. 80 ml erfahren hat, die Fähigkeit zur Säuresekretion behalten hatte. Dadurch konnte im Rahmen eines negativen Feedback-Mechanismus zwischen Gastrin- und Säuresekretion eine Hypergastrinämie verhindert werden (117). Die Untersuchungen von MEY (117) haben ergeben, daß sowohl die Gastroplasty als auch der gastrojejunale Bypass keine Hypergastrinämie bedingen, und somit bei beiden Operationsverfahren die Gefahr eines gastrininduzierten Ulcus pepticum jejuni beziehungsweise duodeni nicht gegeben ist. Verglichen mit der Säuresekretion des intakten Magens der Kontrolltiere (MOELLER, siehe Abb. 17, S. 55) von 0,31 mvalH^+/h erscheint die basale Säuresekretion des in der Größe wesentlich reduzierten distalen Pouches mit 0,22 mvalH^+/h recht hoch. Die Frage nach dem Ulcusrisiko im distalen Magenteil nach gastrojejunalem Bypass kann deshalb noch nicht abschließend beantwortet werden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

An 16 Göttinger Zwergschweinen wurde der Einfluß der beiden gewichtsreduzierenden Operationen am Magen, der Gastroplasty und des gastrojejunalen Bypass, auf die Magensekretion untersucht.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Tiere auch nach gewichtsreduzierenden Operationen am Magen zur Säuresekretion fähig sind. Als Tendenz der Säuresekretion läßt sich erkennen, daß die Sekretionsfähigkeit der Tiere mit Gastroplasty nur geringfügig eingeschränkt ist, während diejenige der Tiere mit gastrojejunalem Bypass stark reduziert ist. Die Säuresekretion des distalen Magenrestes reicht aus, um im Rahmen eines negativen Feed-back-Mechanismus zwischen Säure- und Gastrinsekretion eine Hypergastrinämie zu verhindern. Diese Hypergastrinämie als Folge des Verlustes der Säuresekretionsfähigkeit im distalen Magenteil wird als eine mögliche Ursache für eine Hyperchlorhydrie im proximalen Magenteil und damit verbundene Rezidivulcera angesehen.
Die Säuresekretion des in der Größe wesentlich reduzierten distalen Pouches erscheint jedoch recht hoch, so daß die Frage nach dem Ulcusrisiko im distalen Magenteil noch nicht abschließend beantwortet werden kann und der weiteren Klärung durch Langzeitbeobachtungen bedarf.

8. TABELLEN

In Tabelle 1 ist die Basalsekretion von Volumen, Säure und Konzentration zusammengestellt.

Tabelle 1:

Roux-Y-Tiere	Gewicht (kg)	Volumen (ml/h)	Säure BAO ($mval H^+/h$)	mittlere Säurekonz. ($mval H^+/l$)	maximale Säurekonz. ($mval H^+/l$)
429	20	20	0.17	9.0	15.0
439	23	8	0.01	0.9	1.3
1696	15	19	0.24	12.0	17.0
1883	18	8	0.01	1.3	5.2
1936	15	21	0.67	32.0	35.0
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	18.3 ± 1.5	15.2 ± 3.0	0.22 ± 0.12	11.0 ± 5.7	14.7 ± 5.7
Gastro-plasty					
430	22	47	0.85	20.8	35.0
1661	27	26	0.04	1.7	2.0
1701	24	21	0.43	25.5	34.0
1882	29	17	0.03	1.6	5.0
1913	15	67	0.10	1.0	3.0
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	23.4 ± 2.4	35.6 ± 9.4	0.29 ± 0.16	10.1 ± 5.4	15.8 ± 7.7
Kontroll-tiere					
2260	17	21	0.03	2.5	10.1
2280	15	15	0.07	4.6	18.5
2285	16	10	0.26	16.9	54.1
2286	17	13	0.02	1.7	3.5
2293	17	28	0.13	3.2	12.8
2312	16	30	0	0	0
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	16.3 ± 0.3	19.5 ± 3.4	0.09 ± 0.04	4.8 ± 2.5	16.5 ± 8.0

Tabelle 2 zeigt die pentagastrinstimulierte Sekretion von Volumen, Säure und Konzentration.

Tabelle 2:

Roux-Y-Tiere	Volumen (ml/h)	Säure PAO ($mval H^+/h$)	Säure MAO ($mval H^+/h$)	mittlere Säurekonz. ($mval H^+/l$)	maximale Säurekonz. ($mval H^+/l$)
429	32	0.01	0	0.1	0.5
439	13	0.02	0.01	1.0	2.6
1696	20	0.49	0.32	15.1	22.5
1883	20	0	0	0	0
1936	43	1.23	1.00	23.0	29.0
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	25.6 ± 5.3	0.35 ± 0.24	0.27 ± 0.19	7.8 ± 4.7	10.9 ± 6.2
Gastro-plasty					
430	36	0	0	0	0
1661	35	0.03	0.02	0.5	1.5
1701	139	8.50	5.60	41.4	50.0
1882	29	0	0	0	0
1913	23	0	0	0	0
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	52.4 ± 21.8	1.71 ± 1.70	1.14 ± 1.13	8.4 ± 8.3	10.3 ± 9.9
Kontroll-tiere					
2260	18	0	0	0	0
2280	24	0	0	0	0
2285	10	0	0	0	0
2286	25	0	0	0	0
2293	22	0	0	0	0
2312	24	0.1	0.05	2.1	4.5
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	20.5 ± 2.3	(0.02 ± $\bar{x}$)	(0.01 ± $\bar{x}$)	(0.4 ± $\bar{x}$)	(0.8 ± $\bar{x}$)

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der sekretinstimulierten Sekretion dargestellt.

Tabelle 3:

Roux-Y-Tiere	Volumen (ml/h)	Säure PAO ($mval H^+/h$)	Säure MAO ($mval H^+/h$)	mittlere Säurekonz. ($mval H^+/l$)	maximale Säurekonz. ($mval H^+/l$)
429	19	0.38	0.25	13.3	20.0
439	14	0	0	0	0.4
1696	18	0.32	0.23	12.5	18.0
1883	18	0	0	0	0
1936	19	1.07	0.75	37.8	49.0
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	17.6 ± 0.9	0.35 ± 0.20	0.25 ± 0.14	12.7 ± 6.9	17.8 ± 8.9
Gastro-plasty					
430	165	0	0	0	0
1661	84	0.13	0.06	0.6	2.0
1701	19	0.06	0.03	1.6	5.5
1882	34	0.04	0.02	0.7	1.8
1913	49	0.08	0.04	0.7	2.2
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	70.2 ± 26.0	0.06 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.7 ± 0.3	2.3 ± 0.9
Kontroll-tiere					
2260	13	0.03	0.01	0.9	3.7
2280	13	0.35	0.18	11.4	38.5
2285	9	0.19	0.10	8.0	17.5
2286	17	0.14	0.07	8.2	32.0
2293	10	0.28	0.14	10.8	27.5
2312	11	0.20	0.10	10.7	29.5
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	12.2 ± 1.2	0.19 ± 0.04	0.10 ± 0.02	8.3 ± 1.6	24.8 ± 5.1

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der caeruleinstimulierten Sekretion.

Tabelle 4:

Roux-Y-Tiere	Volumen (ml/h)	Säure PAO ($mval H^+/h$)	Säure MAO ($mval H^+/h$)	mittlere Säurekonz. ($mval H^+/l$)	maximale Säurekonz. ($mval H^+/l$)
429	23	1.13	0.94	41.8	52.0
439	14	0.13	0.09	6.0	8.9
1696	12	0.34	0.25	17.6	31.0
1883	11	0.14	0.08	7.4	15.0
1936	38	2.02	1.73	45.3	49.0
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	19.6 ± 5.1	0.75 ± 0.37	0.62 ± 0.32	23.6 ± 8.4	31.2 ± 8.7
Gastro-plasty					
430	65	0	0	0	0
1661	103	0.43	0.35	7.4	11.0
1701	285	9.65	7.89	26.9	32.0
1882	28	0	0	0	0
1913	7	0.02	0.01	1.5	4.0
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	97.6 ± 49.6	2.02 ± 1.91	1.65 ± 1.56	7.2 ± 5.1	9.4 ± 6.0
Kontroll-tiere					
2260	19	0	0	0	0
2280	13	0.36	0.22	15.1	24.1
2285	9	0.10	0.08	10.3	13.1
2286	13	0.20	0.10	7.9	29.7
2293	10	0.38	0.25	22.3	33.5
2312	30	0.59	0.50	16.4	18.0
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	15.7 ± 3.2	0.27 ± 0.09	0.19 ± 0.07	12.0 ± 3.2	19.8 ± 5.0

9. LITERATURVERZEICHNIS

1) ABERNETHY R.J., GILLESPIE I.E., LAWRIE J.H., FORREST A. "Pentagastrin as a stimulant of maximal gastric acid response in man", Lancet Nr. 7485, 291-295 (1967)

2) AGOSTI A., BIASIOLI S., NARANJO G.,: "The actim of caerulein upon gastric secretion", Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 45, 778-781 (1969)

3) ALDEN J.F.: "Gastric and jejunoileal bypass", Arch. Surg. 112, 799-806 (1977)

4) AMER M.S.: "Cyclic AMP and gastric secretion", Am. J. Digest. Dis. 19, 71 (1974)

5) ANASTASI A., ERSPAMER V., ENDEAN R.: "Isolation and structure of caerulein, an active decapeptide from the skin of hyla caerula", Sep. Exp. 23, 699 (1967)

6) ANDERSSON S., ELVIN C.E.: "Realease of gastrin in relation to antral acidity and absorption of chemical stimulants", Gastrointestinal Hormones, ed. DEMLING L., Thieme Stuttg., 1-6 (1972)

7) BAYLISS W. M., STARLING E. H.: "The mechanismen of pancreatic secretion", J. Physiol. 28, 325 (1902)

8) BADDELY R. M.: "The management of gross refactory obesity by jejunoileal bypass", Brit. J. Surg. 66, 525-532, (1979)

9) BARON J.H.: "The clinical use of gastric function test" Scand. J. Gastroent. Suppl. 6, 9 (1970)

10) BECKER H.D., REEDER D.D., THOMPSON J.C.: "Effect of truncal vagotomie with pyloroplasty or with antrectomy on food stimulated gastrin values in patients with duodenal ulcer", Surg. 74, 580 (1973)

11) BECKER H.D., REEDER D.D., THOMPSON J.C.: "Effect of atropine on basal and food stimulated serum gastrin levels in man", Surg. 75, 701 (1974)

12) BECKER H.D.: "Behandlung blutender Schleimhauterosionen mit Sekretin", Z. Gastroent. 18, 334-336 (1980)

13) BENNE H.A., MISIEWICZ J.J.: "The role of gastrin in gastrointestinal motility", Gastroent. 53, 80 (1967)

14) BERSON S.A., YALOW R.S.: "Nature of immunoreactive gastrin extracted from tissues of gastrointestinal tract", Gastroent. 60, 215 (1971)

15) BERSTAD A., PETERSEN H.: "Dose-response relationship of secretin on acid and pepsin secretion in man", Scand. J. Gastroent. 5, 647 (1970)

16) BERTACCINI G., DE CARO G., ENDEAN R., ERSPAMER V., IMPICCATORE M.: "The actions of caerulein on the smooth muscle of the gastrointestinal tract and the gall bladder", Br. J. Pharmac. 34, 291-310 (1968)

17) BIECK P.R., OATES J.A., ROBINSON G.A., ADKINS R.B.: "Cyclic AMP in the regulation of gastric secretion in dogs and humans", Am. J. Physiol. 224, 158 (1973)

18) BODANSZKY M., ONDETTI M.A., LEVINE S.D.: "Synthesis of a heptacosa peptide amide with the hormonal activity of secretin", Chem. Industr. 42, 1757 (1966)

19) BROCA D.: "Sur le stéréographie, nouvel instrument craniographique destiné à dessiner tous les détails du relief des corpes solides", Mém. Soc. Antrop. 3, 99 (1868)

20) BROOKS A.M., ISENBERG J., GROSSMAN M.J.: "The effects of secretin, glucagon and duodenal acidifikation on pepsin secretion in man", Gastroent. 57, 159 (1969)

21) BROOKS A.M., AGOSTI A., BERTACCINI G., GROSSMAN M.J.: "Inhibition of gastric acid secretion in man by peptide analogues of cholecystokinin", New. Engl. J. Med. 282, 535-538 (1970)

22) BROOKS F.P.: "Central neural control of acid secretion", Handbook of Physiol., Sect. 6 vol. II, ed.: CODE C.F. Baltimore Williams+Wilkins, 805 (1967)

23) BROOME A., OLBE L.: "Studies on the mechanismen of the antrectomy-induced depression of the maximal acid response to histamine in duodenal ulcer patients", Scand.J. Gastroent. 4, 281 (1969)

24) BROWN R.G., O'LEARY J.P., WOODWARD E.R.: "Hepatic effects of jejunoileal bypass for morbid obesity", Am. J. Surg. 127, 53-58 (1974)

25) BUCKWALTER J.A., HERBST CH.A.: "Complications of gastric bypass for morbid obesity", Am. J. Surg. 139, 55-60 (1980)

26) BURGE H.: "The anatomy of the abdominal vagus with special reference to bilateral selective nerve section", The Physiology of Gastric Secretion, ed.: SEMB L.S., MYREN J., Baltimore Williams+Wilkins, 27 (1968)

27) BYNUM T.E., JACOBSON E.D.: "Blood flow and gastrointestinal function", Gastroent. 60, 325 (1971)

28) BYNUM T.E., JACOBSON E.D., JOHNSON L.R.: "Gastrin inhibition of intestinal absorption in dogs", Gastroent. 61, 858 (1971)

29) CALLENDER S.T.: "The parietal cell and intrinsic factor" Recent Advaces of Gastroent., Clinics in Gastroent. 3 45 (1973)

30) CARD W.J., MARKS J.N.: "The relationship between the acid output of the stomach following maximal histamine stimulation and parietal cell mass", Clin. Sci. 19, 147 (1960)

31) CASTELL D.O., HARRIS L.D.: "Hormonal control of gastro-esophagal sphincter strength", N. Engl. J. Med. 282, 886 (1970)

32) CLASSEN M.: "Magensekretion mit Pentagastrin", Dt. Med. Wochenschrift 93, 704-705 (1968)

33) CODE C.F.: "Histamine and gastric secretion; a later look 1955-1965", Federat. Proc. 24, 1311 (1965)

34) CSENDES A., WALSH J.H., GROSSMAN M.J.: "Effect of atropine and of antral acidifikation on gastrin release and acid secretion in response to insulin and feeding in dogs", Gastroent. 63, 257 (1972)

35) DAVENPORT H.W.: "Salicylate damage to the gastric mucosal barrier", New Engl. J. Med. 276, 1307 (1967)

36) DAVERPORT H.W.: "Physiology of the digestive tract", Chicago, Year Book Med. Publishers, 93 (1971)

37) DEBAS H.T., KONTUREK S.J., WALSH J.H., GROSSMAN M.J.: "Proof of a pyloro-oxyntic reflex for stimulation of acid secretion", Gastroent. 66, 526 (1973)

38) DEBAS H.T., CSENDES A., WALSH J.H., GROSSMAN M.J.: "Release of antral gastrin", Endocrinology of the gut, ed.: CHEY W.Y., BROOKS F.P., SLACK C.B., (1974)

39) DEMLING L., HAGENMÜLLER F., CLASSEN M.: "The effect of intravenous and subcutaneous administration of secretin on the gastric and pancreatic secretion in man", Gastrointestinal Hormones, ed.: DEMLING L., Thieme Stuttg., 90-94 (1972)

40) DEYHLE P., MIEDERER S.E., STADELMAN O.: "Die Endoradiosonde als pH-Indikator bei der endogastralen Titration", Deutsch. Med. Wschr. 44, 2274 (1969)

41) EDKINS J.S.: "On the chemical mechanism of gastric secretion", Proc. Roy. Soc. London 76, 376 (1905)

42) ELVIN C.E., UVNÄS B.: "Distribution and local release of gastrin", Gastrin, ed.: GROSSMAN M.J., Berkeley Univ. Calif. Press, 69 (1966)

43) ERSPAMER V.: "Progress Report: Caerulein", Gut 11, 79-87 (1970)

44) FARREL J.I., IVY A.C.: "Studies on the motility of the transplanted gastric pouch", Am. J. Physiol. 76, 227 (1926)

45) FELDMAN M.: "Comparison of acid secretion rates measured by gastric aspiration and by in vivo intragastric

titration in healthy human subjekts",
Gastroent. 76, 954-957 (1979)

46) FIKRI E., CASSELLA R.R.: "Obesity: jejunoileal bypass for massive obesity: results and complications in 52 patients", Ann. Surg. 79, 460-464 (1974)

47) FORDTRAN J.S.,WALSH J.H.: "Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating; results in normal subjects and in patients with duodenal ulcer", J. Clin. Invest. 52, 645 (1973)

48) GARDNER J.D., JACKSON M.J., BATZRI S., JENSEN R.T.: "Potential mechanisms of interaction among secretagogues", Gastroent. 58, 473 (1970)

49) GEALL M.G., PHILLIPS S.F., SUMMERSKILL W.H.J.: "Profile of gastric potential difference in man", Gastroent. 58, 473 (1970)

50) GEISS D.M., SHIELDS S., WATTS J. D.: "Reversibility of hepatic failure following jejunoileal bypass", Arch. Surg. 111, 1362-1365 (1976)

51) GILLESPIE J.E., GROSSMAN M.J.: "Potentiation between urecholine and gastrin extract and between urecholine and histamine in the stimulation of Heidenhain Pouch" Gut 5, 71 (1964)

52) GLASS G.B.J.: "Proteins in gastric secretion", The Physiologie of Gastric Secretion, ed.: SEMB L.S., J. MYREN; Baltimore Williams+Wilkins, 456 (1968)

53) GLASS G.B.J.: "Gastrointestinal Hormones", Raven Press New York, 537 (1980)

54) GREENLEE H.B., LONGHI E.H.,GUERRERO J.D., NELSON T.S., EL-BEDRI A.L., DRAGSTEDT L.R.: "Inhibitory effect of pancreatic secretion on gastric secretion", Am. J. Physiol. 190, 396 (1957)

55) GRENIER J.F., DAUCHEL J., MARESCAUX J., ELOY M.R., J. SCHANG: "Intestinal changes after jejunoileal shunt in obesity: a report of two cases", Br. J. Surg. 64, 96-99 (1977)

56) GREGORY R.A., TRACY H.J.: "The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa", Gut 5, 103 (1964)

57) GREGORY R.A., TRACY H.J.: "Physiological properties of a series of synthetic peptides structurally related to gastrin I", Nature 204, 935 (1964)

58) GRIFFEN W.O.Jr., YOUNG V.L., STEVENSON C.C.: "A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity", Ann. Surg. 186, 500-509 (1977)

59) GROSSMAN M.J., ROBERTSON C.R., IVY A.O.: "Proof of a hormonal mechanismen for gastric secretion. The humoral transmission of the distension stimulus", Am. J. Physiol. 153, 1 (1948)

60) GROSSMAN M.J.: "Neural and hormonal stimulation of gastric secretion of acid", Handbook of Physiology, Sect. 6, vol. II, ed.: CODE C.F., Baltimore Williams + Wilkins, 835 (1967)

61) GROSSMAN M.J.: "The gastric phase of gastric secretion", The Physiology of Gastric Secretion, ed.: SEMB C.S., MYREN J., Baltimore Williams + Wilkins, 249 (1968)

62) GROSSMAN M.J.: "Regulation of gastric secretion", Physiologie of the Gastrointestinal Tract, ed.: JOHNSON L.R., Raven Press New York, 659-671 (1981)

63) HAAS W., RUEFF F.L.: "Ceruletid zur Therapie des paralytischen Ileus", Sonderdruck Therapie Woche/Wschr. prakt. Med., ed.: ADAMI C., RIEDER H.P., ZIELKE E., Verl. G.Braun Karlsruhe, 137-144 (1981)

64) HALVERSON J.D., GENTRY K., WISE L., BALLINGER W.F.: "Reanastomosis after jejunoileal bypass", Surg. 84, 241-249 (1978)

65) HANSKY S., SOVENY C., KORMAN M.G.: "Effect of secretin on serum gastrin as measured by immunoassay", Gastroent. 61, 62 (1971)

66) HARMON J.W., ALIAPOULOS M., BRAASCH J.W.: "The excluded small-bowel segment", Arch. Surg.111, 953-954 (1976)

67) HAUSAMEN T.U., FRITSCH W.P.: "Physiologie und Pathophysiologie gastrointestinaler Hormone der Sekretin- u. Gastringruppe", Z. Gastroent. 15, 320-326 (1977)

68) HEIDENHAIN R.: "Über die Absonderung der Fundusdrüsen des Magens", Arch. Ges. Physiol. 19, 148 (1879)

69) HEINZ E., OBRINK K.J.: "Acid formation and acidity control in the stomach", Physiol.Rev.34, 643-673 (1954)

70) HERMRECK A.S., JEWELL W.R., HARDIN C.A.: "Gastric bypass for morbid obesity: Results and complications", Surg. 80, 498-505 (1976)

71) HERSEY S.J., HIGH W.L., JOBIS F.F.: "Optical measurements of intracellular reactions in gastric mucosa", Gastric Secretion, ed.: SACHS G., HEINZ E., ULLRICH K.J., New York London Academic Press, 239 (1971)

72) HIRSCHOWITZ B.J.: "Secretion of pepsinogen", Handbook of Physiologie, Sect. 6, vol.II, ed.: CODE C.F., Baltimore Williams+Wilkins, 889 (1967)

73) HOEDEMAKER P.J., ABELS J., WACHTERS J.J., ARENDS A., H. O. NIEWEG: "Further investigations about the site of produktion of Castle's gastrin intrinsic factor", Lab. Invest. 15, 1163 (1966)

74) HOEDEMAKER P.J., ITO S.: "Ultrastructure localisation of gastric parietal cell antigen with peroxidase coupled antibody", Lab. Invest. 22, 184 (1970)

75) HOLLANDER F.: "Gastric secretion of electrolytes", Fed. Proc. 11, 706 (1952)

76) HORN J., MERKLE P., HÜMPFNER K.: "Die Beeinflussung der postoperativen Darmatonie durch Caerulein", Chirurg. 47, 233-235 (1976)

77) HORNBERGER H.R.: "Gastric bypass", Am.J.Surg.131, 415-418 (1976)

78) HUBBARD T.B.: "The prevention of bypass enteritis after jejunoileal bypass for morbid obesity", Ann. Surg. 187, 502-507 (1978)

79) HUNT J.N., MC DONALD I.: "The influence of volume on gastric emptying", Am. J. Physiol.126, 459-474 (1954)

80) HUNT J.N., WAN B.: "Electrolytes of mammalian gastric juice", Handbook of Physiology Sect.6, vol.II, ed.: CODE C.F., Baltimore Williams+Wilkins, 781 (1967)

81) HUSEMANN B.: "Die chirurgische Therapie von Adipositas und Hyperlipidämie", G.Witzstock Baden-Baden, 11-15 (1975)

82) HUSEMANN B.: "Indikationen zur operativen Behandlung der Fettsucht", Ergebnisse der Gastroenterologie, ed.: W. Creutzfeld, Classen M., Verhandlungsband 13, Karl Demeter Verl. Gräfeling, 95-105 (1977)

83) HUSEMANN B.: "The gastric bypass procedure in the treatment of morbid obesity", Internat. Surg. 65, 107-110 (1980)

84) ISENBERG J.I., BROOKS A.M., GROSSMAN M.J.: "Pentagastrin vs betazole as stimulant of gastric secretion", J. Am. Med. Assoc., Bd. 206, 2897-2898 (1968)

85) JACOBSON E.D., LINFORD R.H., GROSSMAN M.J.: "Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied by a clearance technique", J.Clin.Invest.45, 1 (1966)

86) JEWELL W.R., HERMRECK A.S., HARDIN C.A.: "Complications of jejunoileal bypass for morbid obesity", Arch. Surg. 110, 1039-1042 (1975)

87) JOHNSON L.R., AURES D., YUEN L.: "Pentagastrin induced stimulation of the in vitro incorporation of ^{14}C-leucine into protein of the digestive tract" Am. J. Physiol. 217, 251 (1969)

88) JOHNSON L.R.: "Control of gastric secretion; no room for histamine?", Gastroent. 61, 106 (1971)

89) IVY A.C., LIM K.S., MC CARTHY J.E.: "Contributions to the physiology of gastric secretion", The intestinal phase of gastric secretion, Quart. J. Exp. Physiol. 15, 55 (1925)

90) KARK A.E., BURKE M.: "Gastric reduction for morbid obesity:technique and indications", Br. J. Surg. 66, 757-761 (1979)

91) KASHBEKAR D.K., DURBIN R.P.: "An adenosine triphosphate from frog gastric mucosa", Biochem. Biophys. Acta 105, 472 (1965)

92) KNICK B., LANGE H.J., HECKMANN K.: "Korrelationen zwischen latent diabetischer Stoffwechsellage, Adipositas und Steatosis hepatis" Dtsch. med. Wschr. 90, Jg. 29, 1286-1289 (1965)

93) KONTUREK S.J., GROSSMAN M.J.: "Acid response to gastrin and related peptides", Gastroent. 50, 650 (1966)

94) KONTUREK S.J.: "Gastrin-like pentapeptide ICI 50123; A potent gastric stimulant in man", Am. J. Dig. Dis. 12, 285 (1967)

95) KONTUREK S.J., WYSOCKI A., OLEKSY J.: "Effect of medical and surgical vagotomy on gastric response to graded doses of pentagastrin and histamine" Gastroent. 54, 392 (1968)

96) KONTUREK S.J., GABRYS B., DUBIEL J.: "Effect of exogenous secretin on gastric and pancreatic secretion in cat", Am. J. Physiol. 217, 1110 (1969)

97) KONTUREK S.J.: "Effect of secretin and jejunal acidification on gastric and pancreatic secretion in man", Gut 11, 158 (1970)

98) KONTUREK S.J., GABRYS B.: "Effect of caerulein on histamine and pentagastrin induced gastric secretion in man", Am. J. Dig. Dis. 15, 791-795 (1970)

99) KONTUREK S.J., JOHNSON L.R.: "Evidence for an enterogastric reflex for the inhibition of gastric acid secretion", Gastroent. 61, 667 (1971)

100) KONTUREK S.J., BECKER H.D.: "Magensekretion", Gastrointestinale Physiologie, ed.: KONTUREK S.J., CLASSEN M., G.Witzstrock Baden-Baden, 103-105 (1976)

101) KREMEN A.J., LINNER J.H., NELSON CH.: "An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine", Ann.Surg.140,439 (1954)

102) Kridelbough: "Persönliche Mitteilung an ITO",

103) KROYER J.M., TALBERT W.M.: "Morphologic liver changes in intestinal bypass patients", Am. J. Surg. 139, 855-859 (1980)

104) MAKHLOUF G.M., MC MANUS J.P., CARD W.J.: "A quantitative statement of the two-component hypothesis of gastric secretion", Gastroent. 51, 149-171 (1966)

105) MAKHLOUF G.M., MC MANUS J.P., CARD W.J.: "Action of the pentapeptide (ICI 50,123) on gastric secretion in man", Gastroent. 51, 455 (1966)

106) MALCHOW H., FROMMHOLD W., SCHINDLER G.: "Diagnostik bei Erkrankungen der Gallenwege", Internist 21, 565-576 (1980)

107) MAO C.C., SHANBOUR L.L., HODGINS D.S., JAKOBSON E.D.: "Cyclic adenosine-3',5'-monophosphate and secretion of the canine stomach", Gastroent. 63, 427 (1972)

108) MASON E.E., ITO CH.: "Gastric bypass", Ann. Surg. 170, 329-339 (1969)

109) MASON E.E., PRINTEN K.J., HARTFORD C.E., BOYD W.C.: "Optimizing results of gastric bypass", Ann. Surg. 182, 405-413 (1975)

110) MASON E.E.: "Effect of gastric bypass on gastric secretion", Am. J. Surg. 131, 162-168 (1976)

111) MASON E.E., PRINTEN K.J., BLOMMERS T.J., SCOTT D.H.: "Gastric bypass for obesity after ten years experience", Int. J. Obesity 2/2, 197-206 (1978)

112) MASON E.E., PRINTEN K.J., BARRON P., LEWIS J.W., KEALEY G.P., BLOMMERS T.J.: "Risk reduction in gastric

operations for obesity", Ann. Surg. 190, 158-165 (1979)

113) MC ARTHUR R.J., SMITH D.E., HERMRECK A.S., JEWELL W.R. HARDIN C.A.: "Revision of gastric bypass", Am. J. Surg. 140, 751-754 (1980)

114) MC GUIGAN J.E., GRUIDER M.H.: "Correlative immunochemical and light microscopic studies of the gastrin cell of the antral mucosa", Gastroent.60, 223 (1971)

115) MC GUIGAN J.E., TRUDEAU W.L.: "Serum gastrin levels before and after vagotomy and pyloroplasty or vagotomy and antrectomy", New Engl. J. Med.286, 184 (1972)

116) MC LEAN L.D., ROCHON G., MUNRO M.: "Intestinal bypass for morbid obesity:A consecutive personal series", Exc. Med. Surg. 43/2, 107 (1980)

117) MEY B.: "Gastrinsekretion nach Futter-, Acetylcholin- und Bombesinstimulation bei Tieren mit Gastric-Bypass Operationen", Med. Dissertat. Univ. Tübg., (1983)

118) MILLER D.R.: "Intussusception of the by passed segment after jejunoileal bypass for obesity. A cryptic probleme", Am. J. Gastroent. 72/4, 436-440 (1979)

119) MOELLER H.: "Dosiswirkungsbeziehungen der histamin-, carbachol- und pentagastrinstimulierten Magensekretion beim Miniaturschwein mit chronischer Magenfistel", Med. Dissertat. Univ. Tübg. (1973)

120) MOODY F.G.: "Water flow through gastric secretory mucosa", Gastric Secretion, ed.: SACHS G., HEINZ. E., ULLRICH K.J., New York London Academic Press, 432 (1971)

121) MOORE J.G., ENGLERT E.: "Circadian rhythm of gastric acid secretion in man", Nature 226, 1261 (1972)

122) MORLEY J.S.: "Structure-function relationship in gastrin like peptides", Proc. Roy. Soc. Ser.B 170, 97 (1968)

123) MURPHY K., MC CRACKEN J.D., OZMENT K.L.: "Gastric bypass for obesity", Am. J. Surg. 140, 747-750 (1980)

124) MUTT V., JORPES J.E.: "Secretin: Isolation and determination of structure", Proceed. 4. Internat. Symp. Chem. Nat. Prod.,Stockh. Sweden (1966)

125) MYHRE E.: "Regeneration of gastric mucosa", The Physiology of Gastric Secretion, ed.: SEMB L.S., MYREN J., Baltimore Williams+Wilkins, 75 (1968)

126) NACHLAS M.M., CRAWFORD D.T., PEARL J.M.: "Current status of jejunoileal bypass in the treatment of morbid obesity", Surg. Gyn. and Obstet. 150/2,256-270 (1980)

127) NILSSON G., SIMON J., YALOW R.S., BERSON S.A.: "Plasma gastrin and gastric acid response to sham-feeding in dogs", Gastroent. 63, 51 (1972)

128) NÖLLER H.G.: "Die Säurebildungsleistung des Magens und ihre Individualsteuerung", Fortschr. Med. 82, 264 (1964)

129) O'LEARY J.P., THOMAS W.C., WOODWARD E.R.: "Urinary tract stone after small bowel bypass for morbid obesity", Am. J. Surg. 127, 142-147 (1974)

130) OTTE M.: "Wirkung von Ceruletid auf das exokrine Pankreas des Menschen", Sonderdruck Therapiewoche/ Wochenschr. prakt. Med. 16, ed.: ADAMI C., RIEDER H.P., E. ZIELKE, G.Braun Karlsruhe, 125-135 (1981)

131) OTTENJANN R.: "Magensekretion", Therapiewoche Bd. 18, H. 10, 412-416 (1968)

132) PACE W.G., MARTIN E.W.Jr., TETIRICK T., FABRI P.J., L.C. CAREY: "Gastric partitioning for morbid obesity", Ann. Surg. 190, 392-400 (1979)

133) PAWLOW J.P., SCHUMOWA-SIMANOWSKAJA E.O.: "Beiträge zur Physiologie der Absonderungen", Arch. Anat. Physiol. Anat. Abt. 53 (1895)

134) PAWLOW J.P.: "The work of the digestion glands", London Griffin (1910)

135) PAYNE J.H., DE WIND L.T., COMMONS R.R.: "Metabolic observations in patients with jejunoileal shunts",

Am. J. Surg. 106, 273-289 (1963)

136) PAYNE J.H., DE WIND L.T.: "Surgical treatment of obesity Am. J. Surg. 118, 141-147 (1969)

137) PEDERSON R.A., BROWN J.C.: "Inhibition of histamine-, pentagastrin- and insulinstimulated canine gastric secretion by pure gastric inhibitory polypeptide", Gastroent. 62, 393 (1972)

138) PELTIER G., HERMRECK A.S., MOFFAT R.E., HARDIN C.A., W. R.JEWELL: "Complications following gastric bypass procedures for morbid obesity",Surg.86,648-654(1979)

139) PETZOLDT R., SCHÖFFLING K.: "Ergebnisse der Ernährungsbehandlung bei Adipositas", Akt.Ernähr.med.2,42(1976)

140) PRINTEN K.J., BLOMMERS T.J., SCOTT D.: "The morbidly obese diabetic and gastric bypass", Am. Surg. 45/8, 491-494 (1979)

141) PUDEL V.: "Das Appetitverhalten der Adipösen; Bedingungen und Konsequenzen für die Therapie", Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 1388 (1976)

142) REIFFERSCHEID M.: "Die chirurgische Behandlung der Fettsucht", G.Thieme Stuttg., 7-18 (1976)

143) RICK W., HAUSAMEN T.U., FRITSCH W.P.: "Verdauungsdiagnostik", Biochem. Befunde in der Differentialdiagnose innerer Krankheiten, ed.: HOLLMANN S., SCHOEN R., H. SÜDHOF, Thieme Stuttg., 432 (1975)

144) RODBRO P., CHRISTIANSEN P.M., SCHWARTZ M.: "Intrinsic factor secretion in stomach diseases", Lancet 2, 1200 (1965)

145) RODGERS S., GOSS A., GOLDNEY R., THOMAS R., BURNET R., PHILLIPS P., WISE P.: "Jaw wiring in treatment of obesity", Lancet 1221-1223 (1977)

146) SACHS L.: "Angewandte Statistik", Springer Verlag (1978)

147) SAID S.J., MUTT V.: "Isolation from porcine intestinal wall of a vasoactive octacosapeptide related to secretin and to glucagon",Eur.J.Biochem.28,199 (1972)

148) SALANS L.B.: "Obesity and the adipose cell", Metabolic Controll And Disease, ed.: BONDY P.K., ROSENBERG L. 8. ed., Saunders, 508-513 (1980)

149) SAMLOFF J.M., TOWNES P.L.: "Electrophoretic heterogenity and relationship of pepsinogens in human urine, serum and gastric mucosa", Gastroent. 57, 659 (1970)

150) SAMLOFF J.M.: "Pepsinogens, pepsins and pepsin inhibitors", Gastroent. 60, 556 (1971)

151) SARGENT E.N., HALLS J.M.: "Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceruletid bei der röntgenologischen Untersuchung des Dünndarms", Therapiewoche/Wschr. prakt. Med., ed.: ADAMI C., RIEDER H.P. ZIELKE E., Verl. G.Braun Karlsr., 16, 37-48 (1981)

152) SCHINDLER G., PIRSCHEL J., GREHN S.: "Optimierung der peroralen Cholezyst-Cholangiographie mit Ceruletid", Fortschr. Röntgenstr. 130, 423-431 (1979)

153) SCHOEFFLING K.: "Indikationen zur konservativen Therapie der Fettsucht", Ergebnisse der Gastroenterologie ed.: CREUTZFELD W., CLASSEN M., Verh.band 13, Karl Demeter Verl. Gräfeling, 85-93 (1977)

154) SCHRAGER J.: "The composition and some structural features of the principal gastric glykoprotein", Digestion 2, 73 (1969)

155) SCHUHMANN J., JAEGER K.: "Die Blindschlingeninvagination: Eine Komplikation nach jejunoilealem Bypass", Exc. Med. Surg. 40/3, 180 (1979)

156) SCOPINARO N., GIANETTA E., CIVALLERI D., BONALUMI U., BACHI V.: "Biliopancreatic bypass for obesity. An experimental study in dogs", Br. J. Surg. 66, 613-617 (1979)

157) SCOPINARO N., GIANETTA E., CIVALLERI D., BONALUMI U., BACHI V.: "Biliopancreatic bypass for obesity. Initial experience in man", Br. J. Surg. 66, 618-620 (1979)

158) SCOTT H.W.Jr., SANDSTEAD H.H., BRILL A.B., BURKO H., R. K.YOUNGER: "Experience with a new technic of intestinal bypass in the treatment of morbid obesity", Ann. Surg. 174, 560-572 (1971)

159) SCOTT H.W.Jr., DEAN R., SHULL H.J., ABRAM H.S., WEBB W., YOUNGER R.K.: "New considerations in use of jejuno-ileal bypass in patients with morbid obesity", Ann. Surg. 177, 723-735 (1973)

160) SCOTT H.W.Jr., BRILL A.B., PRICE R.R.: "Body composition in morbidly obese patients before and after jejuno-ileal bypass", Ann. Surg. 182, 395-404 (1975)

161) SEWING K.F.: "Is there a feedback relationship between histamine content and histidine decarboxylase activity in the gastric mucosa?", In Vorbereit. (1972)

162) SOLCIA E., VASSALLO G., CAPELLA C.: "Studies of G-cells of the pyloric mucosa, the probable site of gastrin secretion", Gut 10, 379 (1969)

163) SOLHAUG J.H., GRUNDT I.: "Metabolic changes after jejuno ileal bypass for obesity", Scand. J. Gastroent. 13/2, 169-174 (1978)

164) STALNECKER M.C., SURATT P.M., CHANDLER J.G.: "Changes in respiratory function following small bowel bypass for obesity", Surg. 87, 645-651 (1980)

165) STARKLOFF G.B., STOTHERT J.C., SUNDARAM M.: "Intestinal bypass. A modification", Ann.Surg.188, 697-700 (1978)

166) STENING G.F., JOHNSON L.R., GROSSMAN M.J.: "The effect of secretin on acid and pepsin secretion in cat and dog", Gastroent. 56, 468 (1969)

167) SUTHERLAND E.W.: "On the biological role of cyclic AMP", J. Am. Med. Assoc. 214, 1281 (1970)

168) TEORELL R.: "Electrolyte diffusion in relation to the acidity regulation of the gastric juice", Gastroent. 9, 425 (1947)

169) THOMPSON J.C.: "The question of an antral chalone", Gastrin, ed.: GROSSMAN M.C., Univ. Calif. Press Los Angeles (1966)

170) THOMPSON J.C., BUNCHMAN H.H., REEDER D.D.: "Inhibition of gastrin release by secretin in man and in dogs", Gastrointestinal Hormones, ed.: DEMLING L., Tieme Stuttg., 86 (1972)

171) UNGER R.H., KETTERER H., DUPRE J., EISENTRANT A.M.: "The effects of secretin, pancreozymin and gastrin on insulin and glucagon secretion in anesthetised dogs", J. Clin. Invest. 46, 630 (1967)

172) UVNÄS B.: "Role of duodenum in inhibition of gastric secretion", Scand. J. Gastroent. 6, 113 (1971)

173) VAGNE M., GROSSMAN M.J.: "Cholecystokinetic potency of gastrointestinal hormones and related peptides", Am. J. Physiol. 215, 881 (1968)

174) WAGNER P.K., ROTHMUND M.: "Effekt von Cimetidin und Sekretin bei akuten Blutungen aus Magen und Duodenum Ergebnisse einer prospektiven alternierenden Studie" Z. Gastroent. 18, 337-341 (1980)

175) WALSH J.H., TROUT H., DEBAS H.T., GROSSMAN M.J.: "Immunochemical and biological properties of gastrins obtained from different species and of differnt molecular species of gastrins", Symp.: Recent Advances Gastroint. Horm. Research, ed.: CHEY W.Y., Philadelphia, Lippincott (1973)

176) WIRTHS W., CREMER H.D.: "Nahrungsversorgung der Bevölkkerung", Ernährungslehre und Diätetik, Band 3: Angewandte Ernährungslehre, Thieme Stuttg.,167-177(1974)

177) ZÖLLNER N., WOLFRAM G.: "Stoffwechsel, Ernährung, Endokrinium", Springer, 122 (1975)

LEBENSLAUF

Am 26. 12. 1958 wurde ich, Rüdiger Schemminger, als zweites von drei Kindern der Emmy Schemminger, geb. Hönes, und des kaufmännischen Angestellten Klemens Schemminger in Lautlingen geboren.

Von 1965 bis 1968 besuchte ich die Grundschule in Albstadt - Lautlingen, von der ich am 1. 8. 1968 auf das Gymnasium Ebingen wechselte, an dem ich am 10. 5. 1977 die Reifeprüfung ablegte. Mit dem Erhalt des mathematisch-naturwissenschaftlichen Preises erfuhr ich dabei eine besondere Auszeichnung.

Vom 1. 7. 1977 bis zum 30. 9. 1977 leistete ich einen Teil meines Grundwehrdienstes ab.

Zum Wintersemester 1977/ 78 nahm ich das Studium der Zahnmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen auf und legte hier am 3. 10. 1978 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 14. 3. 1980 die zahnärztliche Vorprüfung und am 13. 12. 1982 die zahnärztliche Prüfung ab.

Den experimentellen Teil meiner Dissertationsarbeit führte ich von Dezember 1980 bis Mai 1981 durch.